

⑫ **DEMANDE DE BREVET EUROPEEN**

⑲ Numéro de dépôt: 81400934.6

⑳ Date de dépôt: 12.06.81

⑤① Int. Cl.³: **C 07 D 401/06**
C 07 D 401/14, C 07 D 409/14
A 61 K 31/47
//C07D211/22, C07D211/34,
C07D207/16

③① Priorité: 20.06.80 FR 8013698

④③ Date de publication de la demande:
30.12.81 Bulletin 81/52

⑥④ Etats contractants désignés:
BE CH DE FR GB IT LI LU NL SE

⑦① Demandeur: **PHARMINDUSTRIE**
35 Quai du Moulin de Cage
F-92231 Gennevilliers(FR)

⑦② Inventeur: **Dubroeuq, Marie-Christine**
13, Villa Malleville
F-95880 Enghien-Les-Bains(FR)

⑦② Inventeur: **Gueremy, Claude Georges Alexandre**
3, rue Daumesnil
F-78800 Houilles(FR)

⑦② Inventeur: **Le Fur, Gérard Roger**
35, rue du Progrès
F-92350 Plessis Robinson(FR)

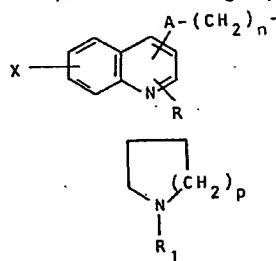
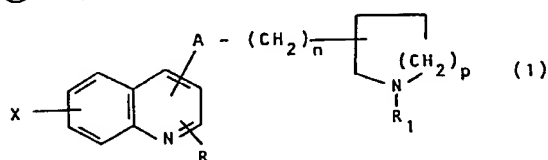
⑦② Inventeur: **Mizoule, Jacques**
Résidence Sisley 3, avenue de Verdun
F-92390 Villeneuve La Garenne(FR)

⑦④ Mandataire: **Houssin, Jean**
P.C.U.K. - Produits Chimiques Uguine Kuhlmann Service
Propriété Industrielle Tour Manhattan - Cedex 21
F-92087 Paris La Defense 2(FR)

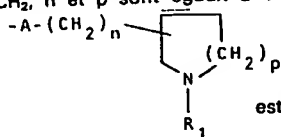
⑤④ Nouveaux dérivés de (quinolyl-2, -3 ou -4)-1 (pipéridyl ou pyrrolidinyl-2 ou -3)-2 ou -3 éthanone ou propanone, procédés pour leur préparation, et leur utilisation comme médicaments.

⑤⑦ Composés, utiles comme médicaments, de formule :

sur le cycle de la quinoléine et le groupe



dans laquelle R est fixé en position 2 ou 4 sur le cycle de la quinoléine et désigne un atome d'hydrogène ou un groupe alkyle 1-4 C, pyridyle, thiényl, phényle ou phényle substitué, X est fixé en position 5, 6, 7 ou 8 sur le cycle de la quinoléine et désigne un atome d'hydrogène ou d'halogène ou un groupe alkyle 1-4 C, alcoxy 1-4 C, alkylthio 1-4 C ou CF₃, R₁ est un atome d'hydrogène ou un groupe alkyle 1-4 C, alcényle 3-4 C ou arylalkyle, A est un groupe CO, CHOH ou CH₂, n et p sont égaux à 1 ou 2 le groupe



est fixé en position 2, 3 ou 4

est fixé en position 2 ou 3 sur l'hétérocycle azoté.

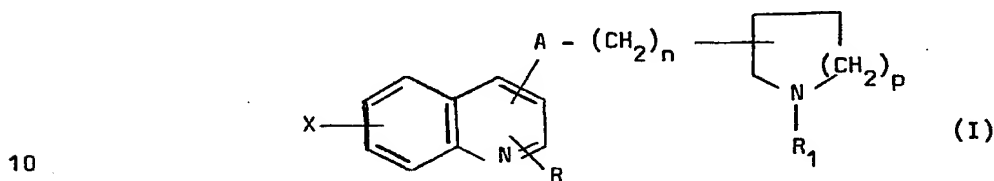
BEST AVAILABLE COPY

EP 0 042 781 A1

Nouveaux dérivés de (quinolyl-2, -3 ou -4)-1 (pipéridyl ou pyrrolidinyl-2 ou -3)-2 ou -3 éthanone ou propanone, procédés pour leur préparation, et leur utilisation comme médicaments

La présente invention a pour objet de nouveaux dérivés de (quinolyl-2, -3 ou -4)-1 (pipéridyl ou pyrrolidinyl-2 ou -3)-2 ou -3 éthanone ou propanone utilisables comme médicaments ou comme produits intermédiaires pour la préparation de médicaments.

5 Ces dérivés peuvent être représentés par la formule générale :



15 dans laquelle R est fixé en position 2 ou 4 sur le cycle de la quinoléine et représente un atome d'hydrogène, un groupe alkyle ayant 1 à 4 atomes de carbone, un groupe phényle, pyridyle ou thiényl, ou un groupe phényle substitué par un ou deux substituants pris parmi les atomes d'halogène (chlore, fluor, brome), les groupes alkyle, alcoxy ou alkylthio ayant 1 à 4 atomes de carbone et le groupe trifluorométhyle,

20 X est fixé en position 5, 6, 7 ou 8 sur le cycle de la quinoléine et représente un atome d'hydrogène ou d'halogène (chlore, fluor, brome), un groupe alkyle, alcoxy ou alkylthio ayant 1 à 4 atomes de carbone ou un groupe trifluorométhyle,

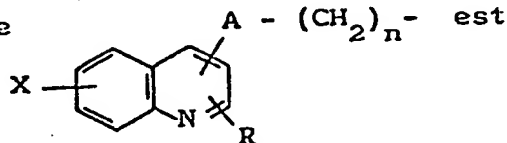
25 R_1 représente un atome d'hydrogène, un groupe alkyle comportant de 1 à 4 atomes de carbone, un groupe alcényle comportant 3 ou 4 atomes de carbone ou un groupe arylalkyle, en particulier phénylalkyle, dont la partie alkyle comporte 1 à 3 atomes de carbone,

A représente un groupe CO, CHOH ou CH_2 ,

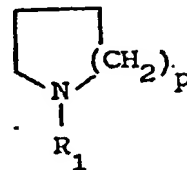
n est un nombre entier égal à 1 ou 2, p est un nombre entier égal à 1 ou 2,

le groupe $-A-(CH_2)_n$ est fixé en

position 4 ou 2 sur le cycle de la quinoléine, et peut aussi être fixé en position 3 sur ce même cycle lorsque R est un atome d'hydrogène, et le groupe



fixé en position 2 ou 3 sur l'hétérocycle azoté



Comme l'indique la formule (I) ci-dessus, les composés selon l'invention comportent un cycle pyrrolidinique (cas $p = 1$) ou un cycle pipéridinique (cas $p = 2$).

Lorsque A est un groupe CO ou CH_2 , la molécule des composés de formule (I) comporte un atome de carbone asymétrique et donc, pour une signification donnée de R, X, A, R_1 , n et p, il y a un racémique et deux énantiomères correspondant à la formule plane (I). Lorsque A est un groupe CHOH, la molécule des composés de formule (I) comporte deux atomes de carbone asymétriques et donc, pour une signification donnée de R, X, R_1 , n et p, il y a deux diastéréoisomères correspondant à la formule plane (I). A chaque diastéréoisomère correspondent un racémique et deux énantiomères.

Dans la formule (I) des composés selon l'invention, X est de préférence un atome d'hydrogène, R un groupe phényle et n est de préférence égal à 1.

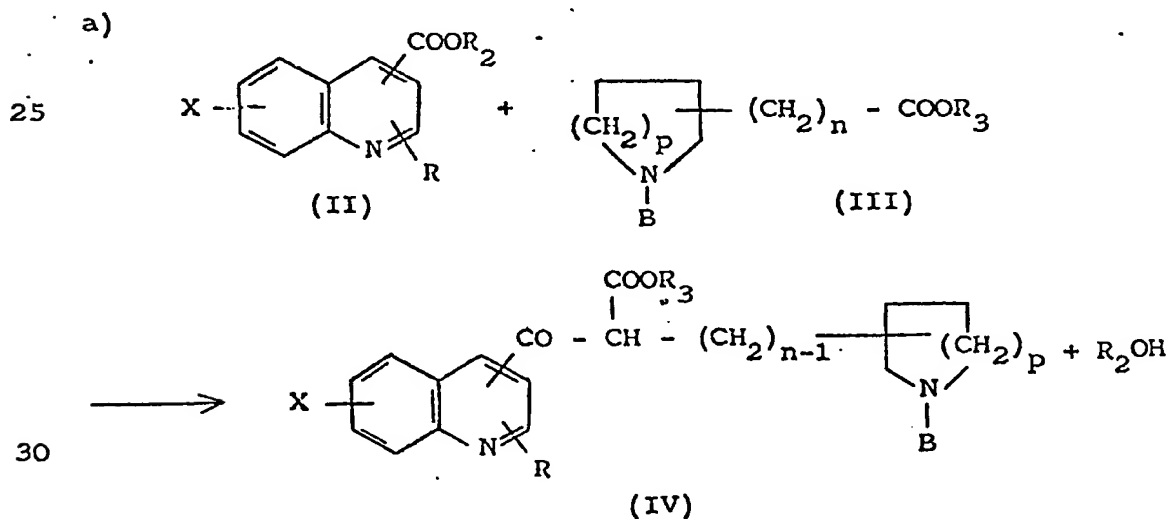
Les composés de formule (I) pour lesquels A représente le groupe CH_2 peuvent être préparés par réduction des composés correspondants de formule (I) pour lesquels A représente le groupe CO.

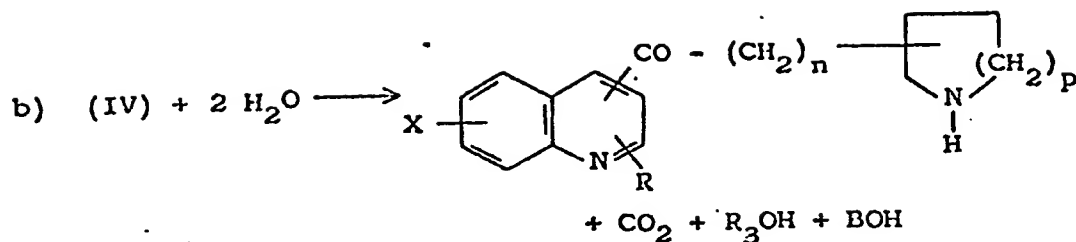
Pour cette réduction on utilise des méthodes, connues en soi, qui permettent de transformer un groupement CO en groupement CH_2 , par exemple celles décrites par R.B. WAGNER et H.D. ZOOK (Synthetic Organic Chemistry, p. 5, J. WILEY and SONS - 1953). On utilise avantageusement comme agent réducteur

l'hydrate d'hydrazine en présence d'un hydroxyde de métal alcalin tel que l'hydroxyde de sodium ou de potassium, au sein d'un solvant inerte tel qu'un alcool ou un diol, par exemple le diéthylèneglycol ou l'éthylèneglycol, à une
5 température comprise entre 100 et 180°C.

Les composés de formule (I) pour lesquels A représente le groupe CHOH peuvent être préparés par réduction des composés correspondants de formule (I) pour lesquels A représente le groupe CO au moyen d'un hydrure réducteur. Comme
10 hydrure réducteur on peut utiliser par exemple le borohydrure de sodium ou de potassium, au sein d'un alcool tel que le méthanol ou l'éthanol, éventuellement en présence d'eau. On peut également utiliser l'hydrure d'aluminium et de lithium
15 furanne ou un hydrocarbure. Ces hydrures sont généralement utilisés en excès, à une température comprise entre 0°C et la température d'ébullition du solvant utilisé.

Les composés de formule (I) pour lesquels A représente le groupe CO et R₁ l'atome d'hydrogène peuvent être
20 préparés par condensation d'un ester d'acide quinoléine-carboxylique de formule (II) avec un ester de formule (III), puis hydrolyse et décarboxylation du composé de formule (IV) ainsi obtenu, selon le schéma réactionnel suivant :



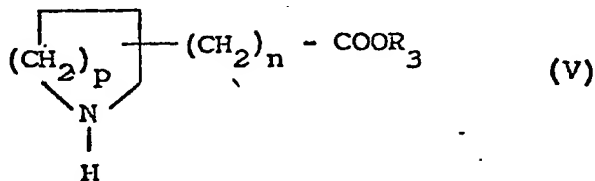


Dans les formules (II), (III) et (IV) ci-dessus, X, R, n et p ont la même signification que dans la formule (I), R₂ et R₃ représentent des groupes alkyle de bas poids moléculaire, par exemple méthyle ou éthyle, et B représente un groupe protecteur de la fonction amine, stable en milieu alcalin anhydre et susceptible d'être éliminé en milieu acide, tels que ceux qui sont décrits par R.A. BOISSONNAS, *Advances in Organic Chemistry* 3, p. 159, Interscience (1963). On utilise avantageusement comme groupe B un groupe acyle tel que le groupe benzoyle, le groupe benzyloxycarbonyl ou le groupe triphénylméthyle.

Pour réaliser la réaction de condensation a) on fait appel à des procédés connus en soi (cf. "The acetoacetic acid ester condensation", C.R. HAUSER et al., *Organic Reactions*, vol. 1, p.266, WILEY and SONS, 1942). On opère avantageusement en présence d'une base telle qu'un alcoolate (par exemple le tertibutylate de potassium) ou un hydrure métallique (par exemple l'hydrure de sodium ou de potassium), au sein d'un solvant inerte tel qu'un hydrocarbure ou un autre solvant aprotique (par exemple le tétrahydrofurane), à une température comprise entre 0°C et la température d'ébullition du solvant utilisé.

La réaction d'hydrolyse b) est conduite selon des procédés connus en soi (cf. "Cleavage of β -keto-esters", R.B. WAGNER et H.D. ZOOK, *Synthetic Organic Chemistry*, P.327, WILEY and SONS, 1953). La méthode la plus courante consiste à chauffer à l'ébullition le produit de formule (IV) dans une solution aqueuse d'un acide tel que l'acide chlorhydrique ou l'acide sulfurique.

Les produits de départ de formule (II) sont facilement accessibles par des méthodes décrites dans la littérature (cf. Quinolines-Heterocyclic compounds - 32, 274, WILEY and SONS, 1977). Les produits de formule (III) peuvent être préparés par exemple par benzylation des esters de formule :



10 Dans la réaction de benzylation, on utilise avantageusement le chlorure de benzoyle, généralement en présence d'une base telle que la triéthylamine ou un carbonate de métal alcalin, au sein d'un solvant inerte tel que le chloroforme, à une température comprise entre 0°C et 50°C.

15 Les esters de formule (V) pour lesquels R_3 est le groupe éthyle sont des produits connus. Les autres esters de formule (V) peuvent être préparés par des procédés connus décrits dans la littérature.

Les composés de formule générale (I) pour lesquels R_1 est un groupe alkyle, alcényle ou arylalkyle peuvent être préparés par action sur les composés correspondants de formule (I) pour lesquels R_1 est un atome d'hydrogène d'un agent alkylant. Comme agents alkylant on peut citer en particulier les halogénures de formule $R_1\text{Hal}$, les sulfates de formule $(R_1)_2\text{SO}_4$ et les alkyl- ou arylsulfonates de formule ArSO_3R_1 ou $\text{R}'\text{SO}_3R_1$, formules dans lesquelles R_1 représente un groupe alkyle ayant 1 à 4 atomes de carbone, un groupe alcényle ayant 3 ou 4 atomes de carbone ou un groupe arylalkyle dont la partie alkyle a 1 à 3 atomes de carbone, Ar représente un groupe aryle et R' représente un groupe alkyle.

La réaction d'alkylation des composés de formule (I) pour lesquels $R_1 = \text{H}$ au moyen de l'agent alkylant est effectuée selon des procédés connus en soi. On opère avantageusement

Les composés de formule (I) pour lesquels R_1 représente le groupe méthyle et A le groupe CH_2 peuvent également être préparés par action sur les composés correspondants de formule (I) pour lesquels R_1 est un atome d'hydrogène du formol au sein de l'acide formique (réaction de LEUCKART : cf. Organic Reactions, Vol. 5, p. 301, John WILEY and SONS, 1949). Cette réaction est effectuée avantageusement à une température voisine de $100^\circ C$.

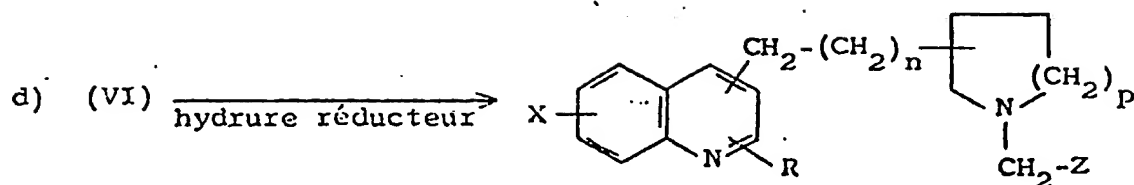
25. c)

30

$$\text{X} - \text{C}_6\text{H}_4 - \text{N}(\text{R}) - \text{CH}_2 - (\text{CH}_2)_n - \left[\text{CH}_2 - (\text{CH}_2)_p - \text{NH} \right]_m + \text{Z} - \text{C}(=\text{O}) - \text{Cl}$$

$$\longrightarrow \text{X} - \text{C}_6\text{H}_4 - \text{N}(\text{R}) - \text{CH}_2 - (\text{CH}_2)_n - \left[\text{CH}_2 - (\text{CH}_2)_p - \text{N}(\text{COZ}) \right]_m + \text{HCl}$$

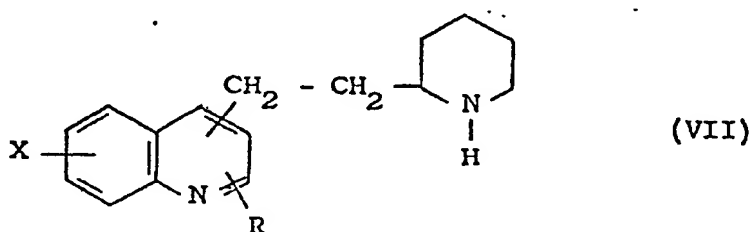
(VI)



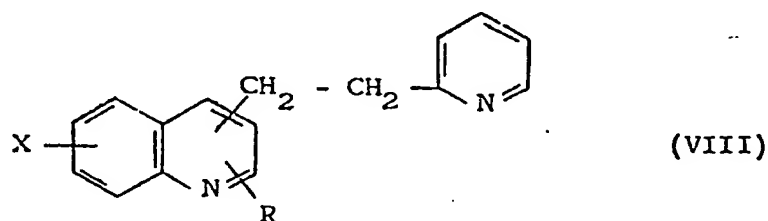
5 Pour effectuer la réaction c) on utilise des méthodes, connues en soi, qui permettent de transformer une amine secondaire en amide, par exemple celles décrites par R.B. WAGNER et H.D. ZOOK (Synthetic Organic Chemistry, p. 565 et p. 646, J. WILEY and Sons, 1953). On opère généralement en
10 présence d'une base telle que la triéthylamine, au sein d'un solvant inerte tel que le chloroforme à une température comprise entre 0°C et 50°C.

La réaction d) utilise également des méthodes connues en soi. On utilise avantageusement comme hydrure réducteur
15 l'hydrure d'aluminium et de lithium, au sein d'un solvant inerte tel qu'un éther (par exemple oxyde diéthylique, tétrahydrofuranne) ou un hydrocarbure aromatique; à une température comprise entre 0°C et la température d'ébullition du solvant utilisé.

20 Les produits de formule (I) répondant à la formule :

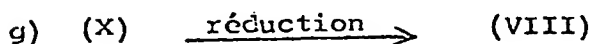
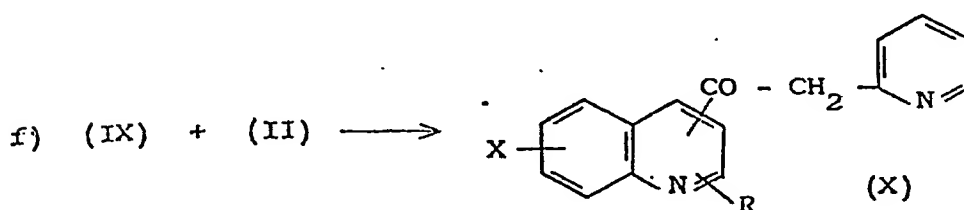
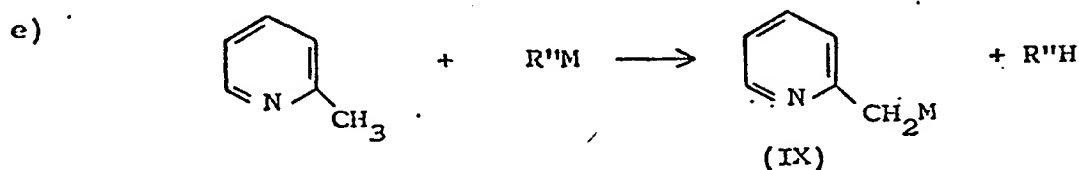


25 peuvent être également préparés par hydrogénation catalytique des dérivés pyridiniques de formule :



Pour effectuer cette hydrogénation, on opère avantageusement à une température comprise entre 20°C et 60°C, sous une pression d'hydrogène voisine de 1 bar, en présence d'oxyde de platine comme catalyseur et au sein d'un solvant inerte tel que l'acide acétique ou un mélange d'un alcool (en particulier le méthanol ou l'éthanol) et d'un acide (en particulier l'acide acétique ou l'acide chlorhydrique).

Les composés de formule (VIII) peuvent être préparés par réaction de la méthyl-2 pyridine avec un dérivé métallique de formule $R''M$, dans laquelle M désigne un métal alcalin (en particulier le lithium, le sodium, le potassium) et R'' désigne un atome d'hydrogène, un groupe NH_2 , amino disubstitué, alkyle ou aryle, réaction de la méthyl-2 pyridine métallée de formule (IX) ainsi obtenue avec un ester d'acide quinoléinecarboxylique de formule (II) et réduction du dérivé carbonylé de formule (X) ainsi obtenu. L'ensemble des réactions peut être schématisé comme suit :



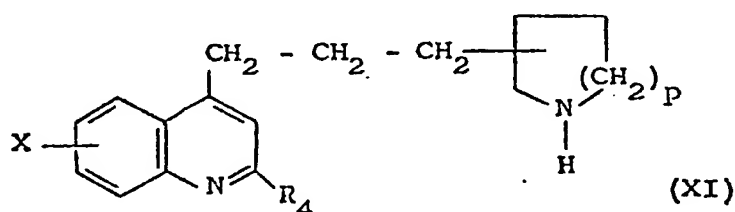
Les réactions e) et f) sont effectuées au sein d'un solvant inerte tel qu'un éther (par exemple l'oxyde de diéthylyle, le tétrahydrofurane ou le diméthoxyéthane), de préférence à une température comprise entre -60°C et -70°C. Comme dérivé métallique $R''M$ on utilise de préférence un dérivé du

lithium, par exemple le phényllithium, le butyllithium ou le diisopropylamidure de lithium.

Pour la réaction g) on utilise avantageusement comme agent réducteur l'hydrate d'hydrazine en présence d'un hydroxyde de métal alcalin tel que l'hydroxyde de sodium ou de potassium, au sein d'un solvant inerte tel qu'un alcool ou un diol, par exemple le diéthylèneglycol, à une température comprise entre 100 et 180°C.

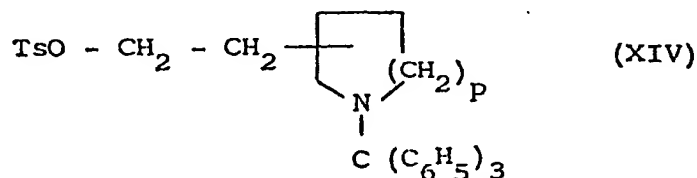
Les composés de formule (I) répondant à la formule :

10



15 dans laquelle X et p ont la même signification que dans la formule (I) et R₄ désigne un atome d'hydrogène, un groupe phényle ou un groupe phényle substitué par un ou deux substituants pris parmi les atomes d'halogène, les groupes alkyle, alcoxy et alkylthio ayant 1 à 4 atomes de carbone et CF₃,
 20 peuvent également être préparés par réaction d'un dérivé métallique R^M tel que défini précédemment avec un dérivé de la quinoléine de formule (XII), réaction du composé de formule (XIII) ainsi obtenu avec un composé de formule :

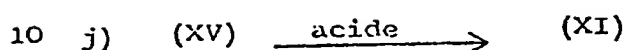
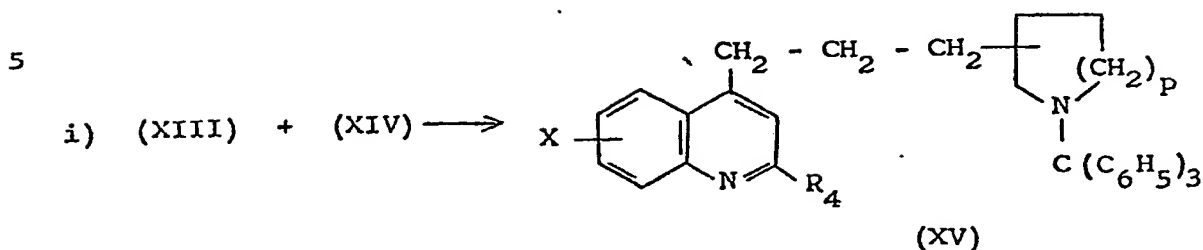
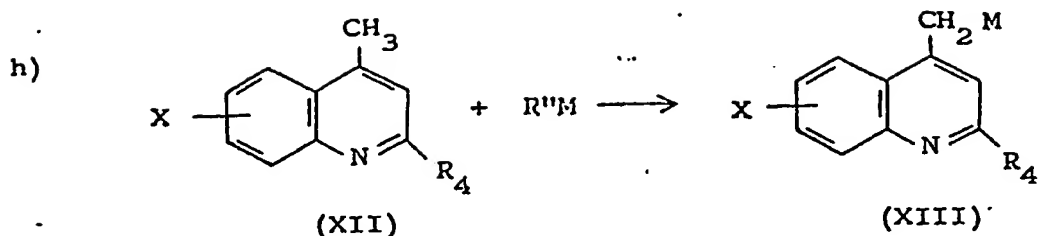
25



dans laquelle Ts désigne le groupe tosyle, c'est-à-dire le

groupe $-\text{SO}_2-\text{C}_6\text{H}_4-\text{CH}_3$, et action d'un acide sur le composé

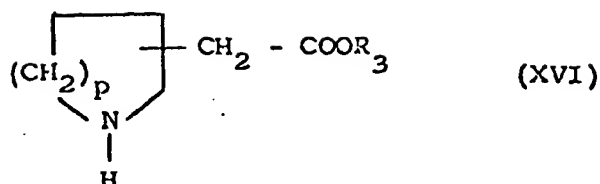
30 de formule (XV) ainsi obtenu. L'ensemble des réactions peut être schématisé comme suit :



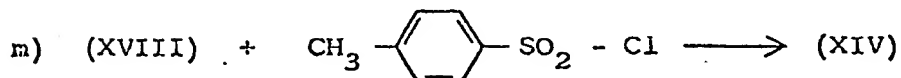
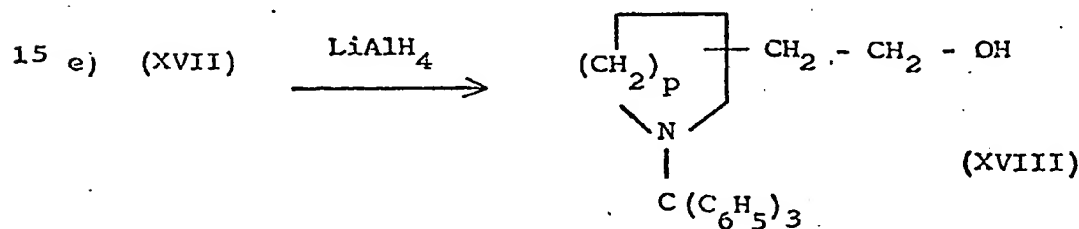
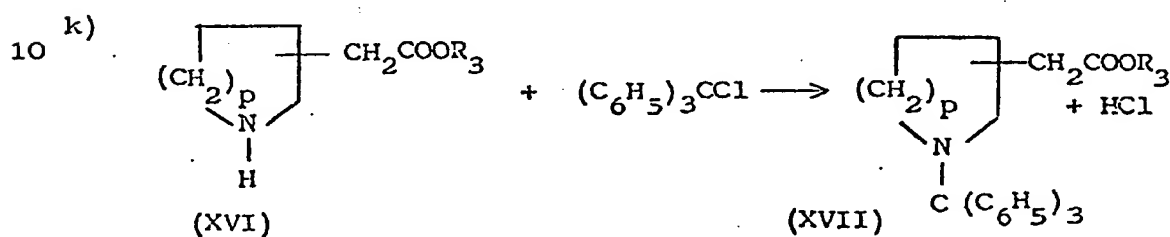
Les réactions h) et i) sont effectuées au sein d'un solvant inerte tel qu'un éther (par exemple l'oxyde de dié-
thyle, le tétrahydrofurane ou le diméthoxyéthane), à une
température qui est fonction du dérivé métallique R^MM utilisé
15 et qui peut aller de -70°C jusqu'à la température d'ébullition
du solvant utilisé. Comme dérivé métallique R^MM on utilise de
préférence un dérivé du lithium, par exemple le phényllithium,
le butyllithium ou le diisopropylamide de lithium, auquel
cas la réaction h) est effectuée à une température de -70°C à
20 0°C et la réaction i) à une température comprise entre -70°C
et la température ambiante.

La réaction j), qui consiste à remplacer le groupe
protecteur triphénylméthyle par un atome d'hydrogène, est
effectuée en traitant le composé de formule (XV) par un acide
25 tel que l'acide chlorhydrique, en milieu hydroalcoolique, à une
température comprise entre 20°C et 70°C.

Les composés de formule (XIV) peuvent être préparés
par réaction du chlorure de triphénylméthyle sur un ester de
formule :



dans laquelle R_3 désigne un groupe alkyle de bas poids moléculaire, par exemple méthyle ou éthyle, réduction par l'hydru-
 5 re de lithium et d'aluminium LiAlH_4 de l'ester de formule (XVII)
 ainsi obtenu et action du chlorure de tosylo sur l'alcool de
 formule (XVIII) obtenu. L'ensemble des réactions peut être
 schématisé comme suit :



La réaction k) est effectuée avantageusement au sein
 20 d'un solvant inerte permettant de solubiliser les réactifs, par
 exemple le chloroforme, et en présence d'une base telle qu'une
 amine tertiaire (par exemple la triéthylamine). La réaction l)
 est effectuée au sein d'un solvant inerte, de préférence un
 éther tel que l'oxyde de diéthyle ou le tétrahydrofurane, à
 25 une température comprise entre 0°C et la température ambiante.

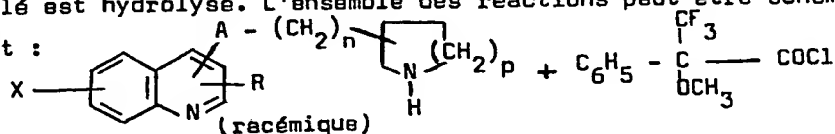
La réaction (m) est effectuée au sein d'un solvant inerte et en présence d'une base, de préférence une amine. Une méthode avantageuse consiste à opérer au sein de la pyridine, qui joue à la fois le rôle de solvant et de base, à une température comprise entre 0°C et 20°C.

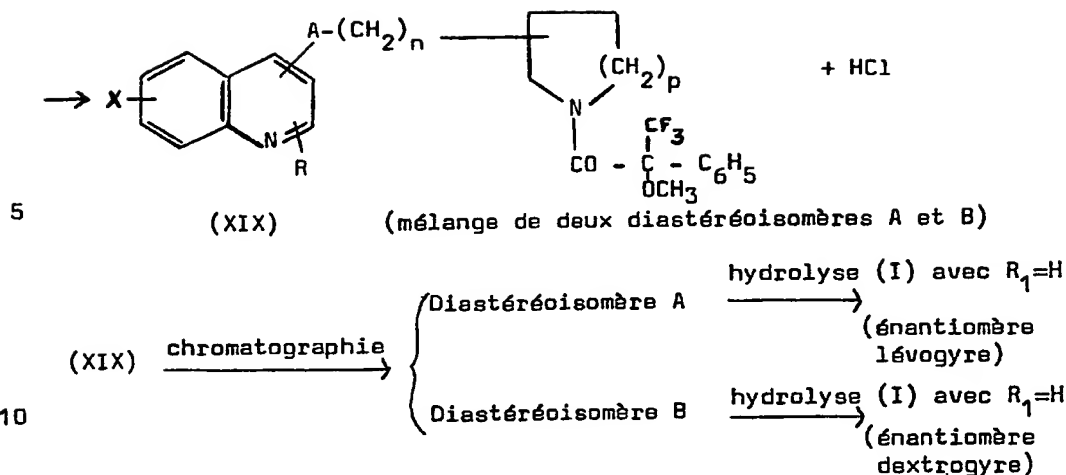
- 5 Les mélanges réactionnels obtenus par les divers procédés décrits précédemment sont traités suivant des méthodes classiques, physiques (évaporation, extraction à l'aide d'un solvant, distillation, cristallisation, chromatographie, etc...) ou chimiques (formation de sel et régénération de la base, etc...) afin d'isoler les composés de formule (I) à l'état pur.

Les composés de formule (I) sous forme de base libre peuvent éventuellement être transformés en sels d'addition avec un acide minéral ou organique par action d'un tel acide au sein d'un solvant approprié.

- 15 Les énantiomères purs répondant à la formule (I) peuvent être obtenus à partir des produits racémiques correspondants par formation de composés diastéréoisomères intermédiaires, séparation des diastéréoisomères formés par recristallisation ou chromatographie, puis régénération à partir de chaque diastéréoisomère du produit de départ sous forme optiquement pure, c'est-à-dire sous forme d'un énantiomère pur.
- 20 Comme composés diastéréoisomères intermédiaires on peut utiliser en particulier les sels obtenus par action d'un acide optiquement actif sur les produits racémiques de formule (I).

- Dans le cas où R_1 est un atome d'hydrogène on peut également utiliser avantageusement comme composés diastéréoisomères intermédiaires les amides N-substitués obtenus par action d'un chlorure d'acide optiquement actif tel que par exemple le chlorure de l'acide (-) α -méthoxy α -trifluorométhyl phénylacétique sur les produits racémiques de formule (I) pour lesquels $R_1 = H$. Le mélange des amides N-substitués diastéréoisomères obtenu est soumis à une chromatographie et chaque amide diastéréoisomère ainsi isolé est hydrolysé. L'ensemble des réactions peut être schématisé comme suit :





La réaction du chlorure d'acide optiquement actif sur les produits racémiques de formule (I) pour lesquels $R_1=H$ est effectuée au sein d'un solvant inerte tel que le chloroforme ou le tétrachlorure de carbone, en présence d'une base telle que la pyridine, à la température ambiante. L'hydrolyse des amides N-substitués est effectuée en milieu aqueux, en présence d'une base forte telle que l'hydroxyde de sodium ou de potassium et de préférence en présence d'un solvant auxiliaire à point d'ébullition élevé tel que l'éthylèneglycol ou son éther monoéthylique (cellosolve), à la température d'ébullition du milieu.

Les médicaments de la classe des benzodiazépines sont utilisés comme anti-convulsivants, comme hypnotiques et pour le traitement des états d'anxiété et de divers états psychonévrotiques. La présence de récepteurs spécifiques des benzodiazépines dans les membranes de cerveau de rat a été démontrée [SQUIRES et Coll., Nature, 266, (1977), 732] et le degré d'affinité des benzodiazépines pour ces récepteurs, degré d'affinité mesuré par leur aptitude à déplacer de ses sites de liaison le Diazépam tritié, est en bonne corrélation avec les effets pharmacodynamiques observés chez l'animal et chez l'homme.

Les produits de l'invention, bien que de structure différente de celle des benzodiazépines, déplacent le Diazépam de ses sites de liaison. Ils peuvent donc trouver des applications comme hypnotiques, comme anticonvulsivants, et dans le traitement des états de tension et d'anxiété résultant de circonstances "stressantes" ou de troubles somatiques liés à des facteurs émotionnels. Ils sont utilisables pour le traitement des états psychonévrotiques se manifestant par des symptômes d'anxiété, d'appréhension, de fatigue, d'agitation ou de dépression.

Les produits de l'invention possèdent d'autre part des propriétés antiarythmiques.

Les exemples suivants illustrent l'invention sans la limiter. Les données relatives aux spectres de résonance magnétique nucléaire (en abrégé : spectres R.M.N.) figurant dans ces exemples concernent la résonance magnétique nucléaire des protons des composés à l'état de base. Pour effectuer les mesures de résonance magnétique nucléaire les composés sont mis en solution dans le chloroforme deutéré.

10 EXEMPLE 1 : (méthoxy-6 quinolyl-4)-1 (pipéridyl-3)-3 propanone-1.

A une solution de 14 g de méthoxy-6 quinoléine-carboxylate-4 d'éthyle dans 200 ml de tétrahydrofurane sec, placée sous atmosphère d'azote, on ajoute, goutte-à-goutte, 15 30 ml d'une suspension à 20 % d'hydrure de potassium dans l'huile. On ajoute ensuite lentement, en deux heures, une solution de 14,5 g de (N-benzoyl pipéridyl-3)-3 propionate d'éthyle dans 100 ml de tétrahydrofurane sec, et on agite à 25°C pendant 3 heures. On ajoute ensuite 20 ml d'éthanol, élimine 20 le solvant par distillation sous pression réduite, reprend le résidu par 300 ml d'une solution aqueuse 5N d'acide chlorhydrique et chauffe au reflux pendant 22 heures. On extrait la solution aqueuse par 4 fois 100 ml d'éther, puis l'amène à pH 11 par addition d'hydroxyde de potassium et extrait par 25 3 fois 200 ml d'acétate d'éthyle. On lave la phase acétate d'éthyle à l'eau et la sèche sur sulfate de magnésium. Après élimination du solvant sous pression réduite, on obtient 10 g de produit brut. Ce produit est absorbé sur une colonne contenant 300 g de silice. Après élution avec un mélange chloroforme-diéthylamine 9/1, on obtient 9,1 g de (méthoxy-6 quinolyl-4)-1 (pipéridyl-3)-3 propanone-1 dont le monochlorhydrate, formé au sein de l'acétone par addition d'une solution 5,8N d'acide chlorhydrique dans l'éther, fond à 169°C.

Le (N-benzoyl pipéridyl-3)-3 propionate d'éthyle 35 peut être préparé de la manière suivante :

A une solution agitée de 16,8 g de (pipéridyl-3)-3 propionate d'éthyle (préparé comme indiqué dans le brevet US 3 159 639) dans 150 ml de chloroforme, on ajoute 43 g de carbonate de potassium. On refroidit à 10°C, puis on coule en 5 15 minutes 16 g de chlorure de benzoyle. On chauffe ensuite au reflux pendant 4 heures. Le milieu réactionnel est évaporé sous pression réduite. Le résidu est repris par une solution aqueuse de bicarbonate de sodium et on extrait à l'acétate d'éthyle. La phase organique est séchée sur sulfate de magnésium 10 et évaporée sous pression réduite. Le résidu est fixé sur une colonne contenant 500 g de silice et on élue avec un mélange cyclohexane-acétate d'éthyle 5/5.

On isole ainsi 15,7 g de (N-benzoyl pipéridyl-3)-3 propionate d'éthyle sous forme d'une huile.

15 Spectre R.M.N. du produit obtenu :

Les déplacements chimiques δ des protons sont les suivants :

protons du noyau aromatique $\delta = 7,4$ ppm

$-\text{CH}_2-\text{CO}-$ $\delta \approx 2,2$ ppm

20 $-\text{CH}_2-\text{N}-$ $\left\{ \begin{array}{l} \delta \approx 4 \text{ ppm (équatoriaux)} \\ \delta \approx 2,9 \text{ ppm (axiaux)} \end{array} \right.$

EXEMPLE 2 : (méthoxy-6 quinolyl-4)-1 (pipéridyl-3)-2 éthanone.

On opère comme à l'exemple 1, en partant de 4,2 g 25 de méthoxy-6 quinoléinecarboxylate-4 d'éthyle, 4,2 g de N-benzoyl pipéridyl-3 acétate d'éthyle et 12 ml d'une suspension d'hydrure de potassium à 20 % dans l'huile. On obtient, après fixation du produit brut, sur colonne de silice et élution avec l'éluant chloroforme-diéthylamine 9/1, 4 g de 30 (méthoxy-6 quinolyl-4)-1 (pipéridyl-3)-2 éthanone. Ce dernier composé est mis en solution dans l'acétone et transformé, par addition d'acide chlorhydrique, en son monochlorhydrate, qui fond à 203°C.

Le N-benzoyl pipéridyl-3 acétate d'éthyle peut être préparé de la manière suivante :

On opère de la même façon que pour la préparation du (N-benzoyl pipéridyl-3)-3 propionate d'éthyle, mais en partant de 22,6 g de pipéridyl-3 acétate d'éthyle (que l'on peut préparer comme indiqué par Woldemar et al, Arch. Pharm. 300 (6), 540-7 (1967)), 23,5 g de chlorure de benzoyle et 63,2 g de carbonate de potassium. On obtient ainsi 18 g de N-benzoyl pipéridyl-3 acétate d'éthyle.

10 Spectre R.M.N. du produit obtenu :

protons du noyau aromatique $\delta = 7,4$ ppm

- CH₂ - CO - $\delta \approx 2,2$ ppm

- CH₂ - N - $\left\{ \begin{array}{l} \delta \approx 4 \text{ ppm (équatoriaux)} \\ \delta \approx 3 \text{ ppm (axiaux)} \end{array} \right.$

15 EXEMPLE 3 : (phényl-2 quinolyl-4)-1 (pipéridyl-3)-2 éthanone.

A 200 ml de tétrahydrofurane sec, sous atmosphère d'azote, on ajoute lentement 36 ml d'une suspension à 20% d'hydruure de potassium dans l'huile. On introduit ensuite une solution de 18 g de phényl-2 quinoléinecarboxylate-4 d'éthyle dans 20 ml de tétrahydrofurane sec, puis on ajoute lentement, en deux heures, une solution de 16,5 g de N-benzoyl pipéridyl-3 acétate d'éthyle dans 100 ml de tétrahydrofurane sec. On agite 5 heures à température ambiante. On ajoute ensuite 20 ml d'éthanol, élimine le solvant par distillation sous pression réduite, reprend le résidu par 300 ml d'une solution aqueuse 5N d'acide chlorhydrique et chauffe au reflux pendant 13 heures. On extrait la phase aqueuse par 3 fois 300 ml d'éther, puis l'alcalinise par addition d'ammoniaque concentrée, et extrait par 3 fois 200 ml d'acétate d'éthyle. On lave la phase acétate d'éthyle à l'eau et la sèche sur sulfate de magnésium. Après élimination du solvant par distillation sous pression réduite, on obtient 16,2 g de produit brut qui est absorbé sur une colonne contenant 810 g de silice. Après élution avec un mélange chloroforme-diéthylamine 9/1, on obtient 12,4 g de (phényl-2 quinolyl-4)-1 (pipéridyl-3)-2 éthanone, que l'on

transforme en monochlorhydrate. Ce monochlorhydrate fond à 218°C.

EXEMPLE 4 : (phényl-2 quinolyl-4)-1 (pipéridyl-3)-3 propanone-1.

- 5 On opère comme à l'exemple 1, en partant de 6 g de phényl-2 quinoléinecarboxylate-4 d'éthyle, 5,8 g de (N-benzoyl pipéridyl-3)-3 propionate d'éthyle et 12 ml d'une suspension d'hydrure de potassium à 20 % dans l'huile. On obtient 3,8 g de produit brut, qui sont absorbés sur une colonne contenant
10 380 g de silice. Après élution avec un mélange chloroforme-diéthylamine 93/7, on obtient 2,3 g de (phényl-2 quinolyl-4)-1 (pipéridyl-3)-3 propanone-1, que l'on transforme en monochlorhydrate. Ce monochlorhydrate fond à 224°C.

EXEMPLE 5 : (quinolyl-4)-1 (pipéridyl-3)-3 propanone-1.

- 15 On opère comme dans l'exemple 1, en partant de 4,4 g de quinoléinecarboxylate-4 d'éthyle, 5,6 g de (N-benzoyl pipéridyl-3)-3 propionate d'éthyle et 12 ml d'une suspension d'hydrure de potassium à 20 % dans l'huile. On isole 2,7 g de produit brut, qui sont absorbés sur une colonne contenant
20 270 g de silice. Après élution avec un mélange chloroforme-diéthylamine 9/1, on obtient 1,2 g de (quinolyl-4)-1 (pipéridyl-3)-3 propanone-1, que l'on transforme en son monochlorhydrate. Ce monochlorhydrate fond à 163°C.

EXEMPLE 6 : (quinolyl-2)-1 (pipéridyl-3)-3 propanone-1.

- 25 On opère comme à l'exemple 1, en partant de 14 g de quinoléinecarboxylate-2 d'éthyle, 17,4 g de (N-benzoyl pipéridyl-3)-3 propionate d'éthyle et 36 ml d'une suspension d'hydrure de potassium à 20 % dans l'huile. On obtient 7,4 g de (quinolyl-2)-1 (pipéridyl-3)-3 propanone-1, que l'on transforme en monochlorhydrate. Ce monochlorhydrate est recristallisé dans l'éthanol. Son point de fusion est, après recristallisation dans l'éthanol, 198°C.
- 30

EXEMPLE 7 : (quinolyl-3)-1 (pipéridyl-3)-3 propanone-1.

On opère comme dans l'exemple 1, en partant de 4,5 g de quinoléinecarboxylate-3 d'éthyle, 6 g de (N-benzoyl pipéridyl-3)-3 propionate d'éthyle et 13 ml d'une suspension d'hy-
5 drure de potassium à 20 % dans l'huile. On obtient 3 g de (quinolyl-3)-1 (pipéridyl-3)-3 propanone-1 brute.

EXEMPLE 8 : (chloro-6 phényl-2 quinolyl-4)-1 (pipéridyl-3)-2 éthanone.

On opère comme à l'exemple 3, en partant de 12,2 g
10 de chloro-6 phényl-2 quinoléinecarboxylate-4 d'éthyle, 8,25 g de N-benzoyl pipéridyl-3 acétate d'éthyle et 18 ml d'une suspension d'hydrure de potassium à 20 % dans l'huile. On obtient 8,1 g de (chloro-6 phényl-2 quinolyl-4)-1 (pipéridyl-3)-2 éthanone. Ce dernier composé est mis en solution dans l'acétone
15 et transformé, par addition d'acide chlorhydrique, en son monochlorhydrate, qui fond au-dessus de 260°C.

EXEMPLE 9 : [(trifluorométhyl-3 phényl)-2 quinolyl-4]-1 (pipéridyl-3)-2 éthanone.

A 200 ml de tétrahydrofurane sec, sous atmosphère
20 d'azote, on ajoute lentement 30 ml d'une suspension à 20 % d'hydrure de potassium dans l'huile. On porte le mélange au reflux, puis on introduit 19 g de (trifluorométhyl-3 phényl)-2 quinoléinecarboxylate-4 d'éthyle. On ajoute ensuite lentement, en une heure, une solution de 14,7 g de N-benzoyl pipéridyl-3
25 acétate d'éthyle dans 100 ml de tétrahydrofurane sec. On agite 2 heures au reflux. On ajoute ensuite 20 ml d'éthanol, puis 20 ml d'eau, on élimine le solvant par distillation sous pression réduite, reprend le résidu par 300 ml d'une solution aqueuse 5N d'acide chlorhydrique et chauffe au reflux pendant
30 13 heures. On extrait la phase aqueuse par 2 fois 200 ml d'éther, la filtre, l'alcalinise par addition d'ammoniaque concentrée et l'extrait par 2 fois 200 ml d'acétate d'éthyle. La phase acétate d'éthyle est séchée sur sulfate de magnésium, traitée par 1 g de noir animal, filtrée, et évaporée sous

pression réduite. On obtient ainsi 5 g de [(trifluorométhyl-3 phényl)-2 quinolyl-4]-1 (pipéridyl-3)-2 éthanone.

Spectre R.M.N. du produit obtenu :

protons du noyau aromatique : $\delta = 7,3 - 8,4$ ppm

5 $-N-\underline{\text{CH}_2}-$ et $-\text{CO}-\underline{\text{CH}_2}-$: $\delta = 3 - 4$ ppm

EXEMPLE 10 : [(chloro-4 phényl)-2 quinolyl-4]-1 (pipéridyl-3)-2 éthanone.

On opère comme dans l'exemple 3, mais en partant de 13 g de (chloro-4 phényl)-2 quinoléinecarboxylate-4 d'éthyle, 10 23 ml d'une suspension d'hydruure de potassium à 20 % dans l'huile et 10,9 g de N-benzoyl pipéridyl-3 acétate d'éthyle. On obtient 6,8 g de produit brut, que l'on fixe sur une colonne contenant 340 g de silice. Après élution avec un mélange chloroforme-diéthylamine 9/1, on isole 3,5 g de [(chloro-4 15 phényl)-2 quinolyl-4]-1 (pipéridyl-3)-2 éthanone sous forme d'une huile.

Spectre R.M.N. du produit obtenu :

protons du noyau aromatique : $\delta = 7,3 \text{ à } 8,4$ ppm

$-N-\underline{\text{CH}_2}-$ et $-\text{CO}-\underline{\text{CH}_2}-$: $\delta = 3 \text{ à } 4$ ppm

20 EXEMPLE 11 : méthoxy-6 [(pipéridyl-3)-3 propyl]-4 quinoléine.

On chauffe à 180°C, pendant 45 minutes, un mélange de 8,2 g de (méthoxy-6 quinolyl-4)-1 (pipéridyl-3)-3 propa- none-1, 3,5 ml d'hydrate d'hydrazine à 85 % et 5,5 g d'hydro- xyde de potassium en pastilles dans 30 ml d'éthylèneglycol. 25 Après refroidissement, on dilue le mélange réactionnel avec de l'eau, l'extrait au chloroforme, lava la phase organique à l'eau, la sèche sur sulfate de magnésium et l'évapore sous pression réduite. Le résidu obtenu (8, 10 g) est absorbé sur une colonne de 400 g de silice. Après élution avec un mélange 30 chloroforme-diéthylamine 93/7, on obtient 5,1 g de méthoxy-6 [(pipéridyl-3)-3 propyl]-4 quinoléine, qui, après recristallisation dans l'éther éthylique, fond à 110°C.

EXEMPLE 12 : méthoxy-6 [(pipéridyl-3)-2 éthyl]-4 quinoléine.

On porte à 180°C, pendant 15 minutes, un mélange de 7 g de (méthoxy-6 quinolyl-4)-1 (pipéridyl-3)-2 éthanone et 7 ml d'hydrate d'hydrazine à 85 % dans 100 ml d'éthylène-glycol. On refroidit à 60°C, puis on ajoute 10 g d'hydroxyde de potassium en pastilles et porte à 180°C pendant 2 heures. On dilue le mélange réactionnel avec de l'eau, l'extrait au chloroforme. La phase organique est séchée sur sulfate de magnésium et évaporée sous pression réduite. On obtient ainsi 4,9 g de produit brut que l'on absorbe sur une colonne de 245 g de silice. Après élution avec un mélange chloroforme-diéthylamine 93/7, on obtient 2,9 g de méthoxy-6 [(pipéridyl-3)-2 éthyl]-4 quinoléine, que l'on transforme en monochlorhydrate. Ce monochlorhydrate fond à 224°C.

EXEMPLE 13 : Phényl-2 [(pipéridyl-3)-2 éthyl]-4 quinoléine.

On chauffe à 180°C, pendant 15 minutes, un mélange de 11 g de (phényl-2 quinolyl-4)-1 (pipéridyl-3)-2 éthanone et 4,5 ml d'hydrate d'hydrazine à 85 % dans 50 ml de diéthylène-glycol. Après refroidissement à 50°C, on ajoute 6,7 g d'hydroxyde de potassium en pastilles et chauffe à 180°C pendant 3 heures. On dilue le mélange réactionnel avec de l'eau, extrait à l'acétate d'éthyle. La phase organique est séchée sur sulfate de magnésium, décolorée à l'aide de noir animal, filtrée et évaporée sous pression réduite. On obtient ainsi 10,2 g de phényl-2 [(pipéridyl-3)-2 éthyl]-4 quinoléine. Ce dernier composé est mis en solution dans l'acétone et transformé, par addition d'acide chlorhydrique, en son monochlorhydrate, qui fond à 206°C.

EXEMPLE 14 : phényl-2 [(pipéridyl-3)-3 propyl]-4 quinoléine.

On opère comme à l'exemple 13, en partant de 11,1 g de (phényl-2 quinolyl-4)-1 (pipéridyl-3)-3 propanone-1, 11 ml d'hydrate d'hydrazine à 85 % et 16,6 g d'hydroxyde de potassium. On obtient 10,1 g de produit brut, qui sont absorbés sur une colonne de 610 g de silice. Après élution avec un mélange

chloroforme-diéthylamine 90/10, on isole 7,6 g de phényl-2 [(pipéridyl-3)-3 propyl]-4 quinoléine, que l'on transforme en son monochlorhydrate. Ce monochlorhydrate fond à 154°C.

EXEMPLE 15 : [(pipéridyl-3)-3 propyl]-4 quinoléine.

5 On opère comme dans l'exemple 13, en partant de 4,3 g de (quinolyl-4)-1 (pipéridyl-3)-3 propanone-1, 1,8 ml d'hydrate d'hydrazine à 85 % et 2,8 g d'hydroxyde de potassium en pastilles. On obtient 3,4 g de produit brut, à partir duquel
10 on isole, après absorption sur une colonne de 340 g de silice et élution avec un mélange chloroforme-diéthylamine 9/1, 1,4 g de [(pipéridyl-3)-3 propyl]-4 quinoléine. Ce composé est mis en solution dans l'acétone et transformé, par addition d'acide chlorhydrique, en son monochlorhydrate, qui fond à 161°C.

EXEMPLE 16 : [(pipéridyl-3)-3 propyl]-2 quinoléine.

15 On opère comme à l'exemple 13, en partant de 6 g de (quinolyl-2)-1 (pipéridyl-3)-3 propanone-1, 6 ml d'hydrate d'hydrazine à 85 % et 5 g d'hydroxyde de potassium en pastilles. On obtient 4,9 g de produit brut. Celui-ci est absorbé sur une colonne de 150 g de silice et on élue avec un mélange chloro-
20 forme-diéthylamine 9/1. On obtient ainsi 1,5 g de [(pipéridyl-3)-3 propyl]-2 quinoléine, qui fond à 194°C.

EXEMPLE 17 : [(pipéridyl-3)-3 propyl]-3 quinoléine.

On chauffe à 180°C, pendant 2 heures 30 minutes, un mélange de 3 g de (quinolyl-3)-1 (pipéridyl-3)-3 propanone-1,
25 3 ml d'hydrate d'hydrazine à 85 % et 3 g d'hydroxyde de potassium en pastilles dans 30 ml de diéthylèneglycol. Après refroidissement, on dilue le mélange réactionnel avec de l'eau, l'extraît au chloroforme, lave la phase organique à l'eau, la sèche sur sulfate de magnésium et l'évapore sous pression
30 réduite. On obtient ainsi 2,6 g de produit brut, que l'on fixe sur une colonne de 130 g de silice. Après élution avec un mélange chloroforme-diéthylamine 9/1, on isole 0,85 g de [(pipéridyl-3)-3 propyl]-3 quinoléine, dont le monochlorhydrate fond à 180°C.

EXEMPLE 18 : chloro-6 phényl-2 [(pipéridyl-3)-2 éthyl]-4 quinoléine.

On chauffe à 180°C, pendant 15 minutes, un mélange de 4 g de (chloro-6 phényl-2 quinolyl-4)-1 (pipéridyl-3)-2
5 éthanone et de 1,9 ml d'hydrate d'hydrazine à 85 % dans 20 ml de diéthylèneglycol. On refroidit à 60°C, puis on ajoute 2,4 g d'hydroxyde de potassium en pastilles, et on chauffe à 120°C pendant 3 heures 30 minutes. On refroidit à 50°C, coule le mélange dans 200 ml d'un mélange d'eau et de glace et extrait
10 par deux fois 100 ml d'acétate d'éthyle. La phase organique est lavée à l'eau, séchée sur sulfate de magnésium et évaporée sous pression réduite. On obtient ainsi 3,4 g de chloro-6 phényl-2 [(pipéridyl-3)-2 éthyl]-4 quinoléine. Ce composé est dissous dans l'acétone et transformé, par addition d'acide chlorhydrique,
15 que, en son monochlorhydrate. Ce dernier présente, après recristallisation dans du méthanol à 2 % d'eau, un point de fusion supérieur à 260°C.

EXEMPLE 19 : [(pipéridyl-3)-2 éthyl]-4 (trifluorométhyl-3 phényl)-2 quinoléine.

On chauffe à 160°C, pendant 30 minutes, un mélange de 4,5 g de [(trifluorométhyl-3 phényl)-2 quinolyl-4]-1 (pipéridyl-3)-2 éthanone et de 1,8 ml d'hydrate d'hydrazine à 85 % dans 40 ml de diéthylèneglycol. On refroidit à 100°C, puis on ajoute 1,8 g d'hydroxyde de potassium en pastilles et on chauffe
25 à 180°C pendant 4 heures. On dilue le mélange réactionnel avec de l'eau, extrait à l'éther. La phase organique est séchée sur sulfate de magnésium et évaporée sous pression réduite. Le résidu obtenu est fixé sur une colonne de silice et on élue avec un mélange chloroforme-diéthylamine 9/1. On isole ainsi
30 2,2 g de [(pipéridyl-3)-2 éthyl]-4 (trifluorométhyl-3 phényl)-2 quinoléine. Ce composé est mis en solution dans l'acétone et transformé, par addition d'acide chlorhydrique, en son monochlorhydrate, qui fond à 228°C.

EXEMPLE 20 : (chloro-4 phényl)-2 [(pipéridyl-3)-2 éthyl]-4 quinoléine.

On chauffe à 160°C, pendant 1 heure, un mélange de 3,3 g de [(chloro-4 phényl)-2 quinolyl-4]-1 (pipéridyl-3)-2 éthanone et de 1,5 ml d'hydrate d'hydrazine à 85 % dans 35 ml de diéthylèneglycol. On ajoute ensuite au milieu réactionnel 1 ml d'hydrate d'hydrazine à 85 % et on chauffe à 175°C pendant 1 heure. On refroidit à 100°C, puis on ajoute 1,5 g d'hydroxyde de potassium en pastilles et on chauffe à 175°C pendant 2 heures. On dilue le mélange réactionnel avec de l'eau, extrait au chloroforme. La phase organique est séchée sur sulfate de magnésium et évaporée sous pression réduite. On obtient ainsi 3 g de (chloro-4 phényl)-2 [(pipéridyl-3)-2 éthyl]-4 quinoléine. Ce dernier composé est mis en solution dans l'acétone et transformé, par addition d'acide chlorhydrique, en son monochlorhydrate, qui fond à 155°C.

EXEMPLE 21 : [(Pipéridyl-2)-2 éthyl]-4 quinoléine.

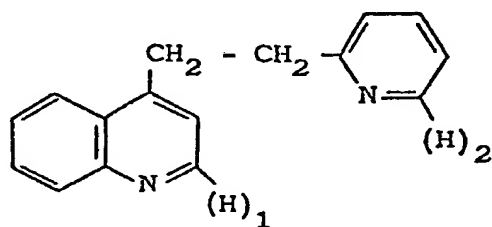
1) Préparation de la (pyridyl-2)-2 (quinolyl-4)-1 éthanone.

A 30 ml de tétrahydrofurane sec, placés sous atmosphère d'azote, on ajoute 4,05 g de diisopropylamine. La solution est agitée, puis refroidie à -70°C. On introduit alors en 5 minutes 18,8 ml d'une solution 1,6 molaire de butyllithium dans l'hexane, puis après stabilisation de la température à -70°C, on introduit en 5 minutes 2,8 g de méthyl-2 pyridine. On attend à nouveau que la température se stabilise à -70°C, puis on introduit en trois minutes 2 g de quinoléinecarboxylate-4 d'éthyle. Dès la fin de l'introduction, on ajoute au milieu réactionnel 20 ml d'éthanol. On laisse remonter la température jusqu'à -20°C, puis on ajoute encore 20 ml d'eau. Par évaporation sous pression réduite du milieu réactionnel, on isole 2 g de résidu, que l'on fixe sur une colonne de 100 g de silice. Après élution avec de l'acétate d'éthyle, on isole 1,5 g de (pyridyl-2)-2 (quinolyl-4)-1 éthanone.

2) Préparation de la [(pyridyl-2)-2 éthyl]-4 quinoléine.

On chauffe à 160°C pendant 30 minutes un mélange de 15,8 g de (pyridyl-2)-2 (quinolyl-4)-1 éthanone et de 25 ml d'hydrate d'hydrazine à 85 % dans 250 ml de diéthylèneglycol. Après refroidissement à 60°C, on ajoute 22 g d'hydroxyde de sodium en pastilles et on chauffe à 160°C pendant 2 heures. Le mélange réactionnel est dilué à l'eau, puis extrait par 3 fois 300 ml de chlorure de méthylène. La phase organique est séchée sur sulfate de magnésium et évaporée sous pression réduite. On obtient ainsi 12,5 g de [(pyridyl-2)-2 éthyl]-4 quinoléine sous forme d'une laque.

Spectre R.M.N. du produit obtenu :



$$(H)_1 : \delta = 8,7 \text{ ppm}$$

$$(H)_2 : \delta = 8,5 \text{ ppm}$$

$$\underline{\text{CH}_2} - \text{Ar} : \delta = 3 \text{ à } 3,6 \text{ ppm}$$

3) Préparation de la [(pipéridyl-2)-2 éthyl]-4 quinoléine.

A une solution contenant 7 g de [(pyridyl-2)-2 éthyl]-4 quinoléine dans 700 ml d'éthanol, on ajoute 30 ml d'une solution aqueuse 10N d'acide acétique, puis 1,4 g d'oxyde de platine à 82 % comme catalyseur. On hydrogène à 45°C, sous une pression d'hydrogène égale à la pression normale (1 bar), pendant 24 heures, en ayant soin de remplacer toutes les huit heures le catalyseur usagé par du catalyseur neuf. Au bout des 24 heures (la quantité d'hydrogène absorbée est alors 2,9 litres), on élimine le catalyseur par filtration, évapore l'éthanol sous pression réduite et reprend le résidu avec 200 ml d'eau. La phase aqueuse est extraite au chloro-

forme, puis alcalinisée avec de l'ammoniaque concentrée et extraite au chlorure de méthylène. La phase chlorure de méthylène est séchée sur sulfate de magnésium et évaporée sous pression réduite. Le résidu huileux (6,3 g) est fixé sur une
5 colonne contenant 630 g de silice, puis on élue avec un mélange toluène-diéthylamine 9/1. On isole ainsi 1,9 g de [(pipéridyl-2)-2 éthyl]-4 quinoléine. Après recristallisation dans l'éther isopropylique, ce produit fond à 83°C.

EXEMPLE 22 : Phényl-2 [(pipéridyl-2)-2 éthyl]-4 quinoléine.

10 1) Préparation de la (pyridyl-2)-2 (phényl-2 quinolyl-4)-1 éthanone.

A 200 ml de tétrahydrofurane sec, placés sous atmosphère d'azote, on ajoute 40,5 g de diisopropylamine. La solution est agitée, puis refroidie à -60°C. On introduit alors
15 en 10 minutes 200 ml d'une solution à 15 % de butyllithium dans l'hexane. Quand la température s'est stabilisée à -60°C, on introduit en 10 minutes une solution de 28 g de méthyl-2 pyridine dans 100 ml de tétrahydrofurane sec. On refroidit à -60°C, puis on introduit en 10 minutes une solution de 27,7 g
20 de phényl-2 quinoléinecarboxylate-4 d'éthyle dans 100 ml de tétrahydrofurane sec. On agite le milieu réactionnel 20 minutes à -60°C, puis on introduit goutte-à-goutte 100 ml d'éthanol. On ramène la température à -20°C, puis on introduit goutte-à-goutte 100 ml d'eau, et on laisse deux heures sous agitation.
25 On filtre le précipité obtenu, le lave avec 3 fois 300 ml d'eau, puis avec trois fois 100 ml d'acétone et enfin avec 100 ml d'éther. On obtient ainsi 22 g de (phényl-2 quinolyl-4)-1 (pyridyl-2)-2 éthanone, qui fond vers 250°C.

30 2) Préparation de la phényl-2 [(pyridyl-2)-2 éthyl]-4 quinoléine.

On chauffe à 180°C pendant 1 heure et 15 minutes un mélange de 13 g de (phényl-2 quinolyl-4)-1 (pyridyl-2)-2 éthanone et de 2,3 ml d'hydrate d'hydrazine à 85 % dans 40 ml de diéthylèneglycol. On refroidit à température ambiante, puis

on ajoute 2 g d'hydroxyde de sodium en pastilles et on chauffe à 180°C pendant 5 heures. Le mélange réactionnel est dilué à l'eau puis extrait au chloroforme. La phase organique est séchée sur sulfate de magnésium et évaporée sous pression réduite. On obtient ainsi 5 g d'un résidu huileux, que l'on fixe sur une colonne contenant 500 g de silice. On élue ensuite avec un mélange chloroforme/cyclohexane/diéthylamine 5/4/1 sous une pression de 5 bars. On isole ainsi 3 g de phényl-2 [(pyridyl-2)-2 éthyl]-4 quinoléine sous forme d'une huile.

10 Spectre R.M.N. du produit obtenu :

protons du noyau aromatique : δ = 7 à 8,2 ppm

CH₂ - Ar : δ = 3 à 3,6 ppm

3) Préparation de la phényl-2 [(pipéridyl-2)-2 éthyl]-4 quinoléine.

15 A une solution contenant 2,5 g de phényl-2 [(pyridyl-2)-2 éthyl]-4 quinoléine dans 250 ml d'éthanol, on ajoute 4,55 ml d'acide acétique concentré, puis 0,5 g d'oxyde de platine à 82 % à titre de catalyseur. On hydrogène à 30°C, sous une pression d'hydrogène égale à la pression normale, pendant 6 heures, temps au bout duquel 700 ml d'hydrogène ont été absorbés. Le catalyseur est éliminé par filtration, l'éthanol évaporé sous pression réduite et le résidu repris par 200 ml d'eau. On alcalinise la phase aqueuse à l'aide d'ammoniac concentré, et on extrait au chlorure de méthylène. La phase organique est séchée sur sulfate de magnésium et évaporée sous pression réduite. Le résidu obtenu est fixé sur une colonne de 200 g de silice et on élue avec un mélange toluène-diéthylamine 9/1. On isole ainsi 0,65 g de phényl-2 [(pipéridyl-2)-2 éthyl]-4 quinoléine sous forme d'une huile. Ce composé est mis en solution dans l'acétone et transformé, par addition d'acide chlorhydrique, en son dichlorhydrate, qui fond à 200°C.

EXEMPLE 23 : [(méthyl-1 pipéridyl-3)-2 éthyl]-4 phényl-2 quinoléine.

Un mélange contenant 2,8 g de phényl-2 [(pipéridyl-3)-2 éthyl]-4 quinoléine, 20 ml d'acide formique et 20 ml de solution aqueuse de formaldéhyde à 37 % est chauffé à 95-100°C pendant 2 heures 30 minutes. Après refroidissement à la température ambiante, le milieu réactionnel est coulé dans un litre d'eau, puis on extrait avec un litre d'acétate d'éthyle. La phase organique est séchée sur sulfate de magnésium et évaporée sous pression réduite. Le résidu est fixé sur une colonne de 500 g de silice et on élue avec un mélange chloroforme-diéthylamine 95/5, sous une pression de 5 bars. On obtient ainsi 1,6 g de [(méthyl-1 pipéridyl-3)-2 éthyl]-4 phényl-2 quinoléine. Ce composé est mis en solution dans l'acétone et transformé, par addition d'acide chlorhydrique, en son monochlorhydrate, qui fond à 177°C.

EXEMPLE 24 : [(méthyl-1 pipéridyl-3)-3 propyl]-4 phényl-2 quinoléine.

On opère comme à l'exemple 23, en partant de 3,8 g de phényl-2 [(pipéridyl-3)-3 propyl]-4 quinoléine, 35 ml d'acide formique et 35 ml de solution aqueuse de formaldéhyde à 37 %. Le produit brut (3 g) obtenu après extraction à l'acétate d'éthyle et évaporation du solvant est fixé sur une colonne contenant 400 g de silice et on élue avec un mélange chloroforme-diéthylamine 90/10. On obtient ainsi 1,6 g de [(méthyl-1 pipéridyl-3)-3 propyl]-4 phényl-2 quinoléine, dont le monochlorhydrate fond à 163°C.

EXEMPLE 25 : [(benzyl-1 pipéridyl-3)-2 éthyl]-4 phényl-2 quinoléine.

1) Préparation de la [(benzoyl-1 pipéridyl-3)-2 éthyl]-4 phényl-2 quinoléine.

A une suspension agitée de 3,52 g de chlorhydrate de phényl-2 [(pipéridyl-3)-2 éthyl]-4 quinoléine dans 30 ml de chloroforme on ajoute 2,77 ml de triéthylamine. On refroidit à +3°C et introduit 1,5 ml de chlorure de benzoyle dans 20 ml

de chloroforme, puis on laisse sous agitation une heure à température ambiante. On ajoute ensuite sous bonne agitation 50 ml d'eau. La phase organique est séparée par décantation, lavée successivement par deux fois 30 ml d'eau, 50 ml d'une
5 solution 0,1N d'acide acétique et 50 ml d'eau, puis séchée sur sulfate de magnésium. Après évaporation du solvant sous pression réduite, on obtient 4,2 g de [(benzoyl-1 pipéridyl-3)-2 éthyl]-4 phényl-2 quinoléine sous forme d'une huile.

2) Préparation de la [(benzyl-1 pipéridyl-3)-2 éthyl]-4
10 phényl-2 quinoléine.

A 30 ml de tétrahydrofurane sec on ajoute lentement, par portions, 380 mg d'hydruure d'aluminium et de lithium. La suspension agitée est refroidie à +3°C, et on y ajoute en 30 minutes une solution de 4,5 g de [(benzoyl-1 pipéridyl-3)-2
15 éthyl]-4 phényl-2 quinoléine dans 30 ml de tétrahydrofurane. On agite pendant 1 heure à température ambiante, puis on chauffe au reflux pendant deux heures. On refroidit à température ambiante, ajoute encore 500 mg d'hydruure d'aluminium et de lithium par portions et chauffe au reflux pendant deux
20 heures. On refroidit à température ambiante, puis on introduit très lentement successivement 1,17 ml d'eau, 0,43 ml d'une solution aqueuse 10N d'hydroxyde de sodium, puis 3,90 ml d'eau. Les produits minéraux insolubles formés sont séparés par filtration et lavés par 30 ml de tétrahydrofurane. Le filtrat
25 et les lavages sont rassemblés, séchés sur sulfate de magnésium et évaporés. Le résidu obtenu est fixé sur une colonne de 200 g de silice et on élue avec un mélange toluène-diéthylamine 95/5. On isole ainsi 1 g de [(benzyl-1 pipéridyl-3)-2 éthyl]-4 phényl-2 quinoléine, dont le monochlorhydrate fond à 178°C.

30 EXEMPLE 26 : { [(phényl-2 éthyl)-1 pipéridyl-3]-2 éthyl } -4 phényl-2 quinoléine.

1) Préparation de la phényl-2 [(phénylacétyl-1 pipéridyl-3)-2 éthyl]-4 quinoléine.

A une suspension agitée de 3,52 g de chlorhydrate
35 de phényl-2 [(pipéridyl-3)-2 éthyl]-4 quinoléine dans 30 ml

de chloroforme, on ajoute 2,77 ml de triéthylamine. On refroidit à +3°C, ajoute goutte-à-goutte une solution de 2 g de chlorure de phénylacétyle dans 10 ml de chloroforme, puis on agite deux heures à température ambiante. On ajoute ensuite 5 sous bonne agitation 20 ml d'eau. La phase organique est séparée par décantation, lavée à l'eau, séchée sur sulfate de sodium anhydre et évaporée sous pression réduite. On obtient ainsi 4,2 g de [(phénylacétyl-1 pipéridyl-3)-2 éthyl]-4 phényl-2 quinoléine sous forme d'une huile.

- 10 2) Préparation de la {[(phényl-2 éthyl)-1 pipéridyl-3]-2 éthyl}-4 phényl-2 quinoléine.

A 30 ml de tétrahydrofurane sec, on ajoute lentement, par portions, 380 mg d'hydruure d'aluminium et de lithium. La suspension agitée est refroidie à +3°C, et on y ajoute en 30 15 minutes une solution de 4,2 g de phényl-2 [(phénylacétyl-1 pipéridyl-3)-2 éthyl]-4 quinoléine dans 30 ml de tétrahydrofurane. On agite pendant 3 heures à température ambiante. On introduit ensuite très lentement successivement 0,65 ml d'eau, 0,21 ml d'une solution aqueuse 10N d'hydroxyde de sodium, et 20 1,9 ml d'eau. Les produits minéraux insolubles formés sont séparés par filtration et lavés par 30 ml de tétrahydrofurane. Le filtrat et les lavages sont rassemblés, séchés sur sulfate de magnésium et évaporés. Le résidu obtenu est fixé sur une colonne de 400 g de silice et on élue avec un mélange chloro- 25 forme-diéthylamine 95/5. On isole ainsi 2,3 g de {[(phényl-2 éthyl)-1 pipéridyl-3]-2 éthyl}-4 phényl-2 quinoléine. Ce composé est mis en solution dans l'acétone et transformé, par addition d'acide chlorhydrique, en son monochlorhydrate, qui fond à 204°C.

- 30 EXEMPLE 27 : [(allyl-1 pipéridyl-3)-2 éthyl]-4 phényl-2 quinoléine.

A une solution de 3,15 g de phényl-2 [(pipéridyl-3)-2 éthyl]-4 quinoléine dans 30 ml de tétrahydrofurane, placée sous atmosphère d'azote, on ajoute 1,9 g de carbonate de potas- 35 sium et 1,18 ml de chlorure d'allyle. On laisse sous agitation

pendant 48 heures à la température ambiante. On ajoute 2 ml d'eau, laisse une heure sous bonne agitation. Après évaporation sous pression réduite, on isole un résidu que l'on reprend par 100 ml d'eau et 50 ml d'acétate d'éthyle. La phase organique est séparée, lavée à l'eau, séchée sur sulfate de magnésium et évaporée sous pression réduite. Le résidu obtenu est fixé sur une colonne contenant 130 g de silice et on élue avec un mélange toluène-diéthylamine 98/2. On isole ainsi 1 g d'[(allyl-1 pipéridyl-3)-2 éthyl]-4 phényl-2' quinoléine, qui fond à 202°C.

10 EXEMPLE 28 : (phényl-2 quinolyl-4)-1 (pyrrolidinyl-3)-2 éthanone-1.

1) Préparation du N-benzoyl pyrrolidinyl-3 acétate de méthyle.

A une solution agitée de 38,1 g d'acétate de pyrrolidinyl-3 acétate de méthyle dans 800 ml de chloroforme, on ajoute 104 g de carbonate de potassium anhydre. On agite pendant une heure à la température ambiante, puis refroidit à 10°C et introduit lentement, en l'espace de 30 minutes, 36 ml de chlorure de benzoyle. On laisse 12 heures sous agitation. Les sels minéraux sont éliminés par filtration et lavés au chloroforme. Les phases chloroformiques sont rassemblées, lavées successivement avec 250 ml d'eau, 250 ml d'une solution aqueuse normale d'acide chlorhydrique, 250 ml d'une solution aqueuse à 5 % de bicarbonate de sodium et enfin 250 ml d'eau, séchées sur sulfate de magnésium et évaporées sous pression réduite. Le résidu obtenu est fixé sur une colonne contenant 800 g de silice et on élue avec de l'acétate d'éthyle. On isole ainsi 14,3 g de N-benzoyl pyrrolidinyl-3 acétate de méthyle.

30 Spectre R.M.N. du produit obtenu :

protons du noyau aromatique : $\delta = 7,4$ ppm

$\text{—CH}_2\text{—CO}$: $\delta = 2,4$ ppm

$\text{—CH}_2\text{—N—CO}$: $\delta = 3 \text{ à } 4$ ppm

L'acétate de pyrrolidinyl-3 acétate de méthyle peut être préparé par le procédé décrit dans le brevet japonais 4820/59.

2) Préparation de la (phényl-2 quinolyl-4)-1 (pyrrolidinyl-3)-2 éthanone-1.

5 A 140 ml de tétrahydrofurane sec, placés sous atmosphère d'azote, on ajoute lentement 48 ml d'une suspension à 20 % d'hydruure de potassium dans l'huile. On introduit ensuite 11,6 g de phényl-2 quinoléïnecarboxylate-4 d'éthyle, puis on ajoute lentement, en l'espace de deux heures, une
10 solution de 8,6 g de N-benzoyl pyrrolidinyl-3 acétate de méthyle dans 70 ml de tétrahydrofurane sec. On agite pendant 1 heure et 30 minutes à la température ambiante. On ajoute ensuite 35 ml d'éthanol absolu, élimine le solvant par distillation sous pression réduite. On reprend le résidu par
15 175 ml d'une solution aqueuse 5N d'acide chlorhydrique et chauffe au reflux pendant 13 heures. On extrait la phase aqueuse par deux fois 200 ml d'éther, puis on l'amène à sec. Le résidu obtenu est lavé plusieurs fois à l'acétone. On obtient ainsi 13,3 g de (phényl-2 quinolyl-4)-1 (pyrrolidinyl-3)-2 éthanone-1 sous forme de dichlorhydrate.
20

Spectre R.M.N. du produit obtenu :

protons du noyau aromatique : $\delta = 7,3$ à $8,4$ ppm

$-\text{CH}_2-\text{CO}$ et $\text{CH}_2-\text{N}-$: $\delta = 2,5$ à $3,2$ ppm

EXEMPLE 29 : phényl-2 [(pyrrolidinyl-3)-2 éthyl]-4 quinoléine.

25 On chauffe à 160°C pendant 15 minutes un mélange de 13,3 g de dichlorhydrate de (phényl-2 quinolyl-4)-1 (pyrrolidinyl-3)-2 éthanone-1 et de 8,3 g d'hydrate d'hydrazine à 85 % dans 40 ml de diéthylèneglycol. On refroidit à 100°C , puis on ajoute par portions 9,8 g d'hydroxyde de potassium
30 en pastilles, et on chauffe à 160°C pendant 5 heures. On dilue le mélange réactionnel à l'eau, extrait par 3 fois 100 ml de chlorure de méthylène. La phase organique est séchée sur sulfate de magnésium et évaporée sous pression réduite. Le

résidu obtenu est absorbé sur une colonne de 250 g de silice et on élue avec un mélange chloroforme-diéthylamine 90/10. On isole ainsi 5,5 g de phényl-2 [(pyrrolidinyl-3)-2 éthyl]-4 quinoléine sous forme d'une huile. Ce composé est mis en solution dans l'isopropanol et transformé, par addition d'acide chlorhydrique, en son monochlorhydrate qui fond à 140°C.

EXEMPLE 30 : [(pipéridyl-2)-3 propyl-1]-4 phényl-2 quinoléine.

1) Préparation du (triphénylméthyl-1 pipéridine-2)acétate d'éthyle.

10 A une solution agitée de 33,8 g de pipéridine-2 acétate d'éthyle dans 700 ml de chloroforme, on ajoute 31 ml de triéthylamine. On refroidit à 0°C, puis on ajoute lentement, par portions, 72,6 g de chlorure de triphénylméthyle. On laisse la température remonter à 20°C et on laisse 18 heures sous
15 agitation. On ajoute alors 18,2 g de chlorure de triphénylméthyle ainsi que 8 ml de triéthylamine. On agite pendant 3 heures, puis on ajoute encore 9 g de chlorure de triphénylméthyle et 4 ml de triéthylamine. Le mélange réactionnel est évaporé sous pression réduite et le résidu est repris par
20 600 ml d'éther. On filtre le précipité de chlorhydrate de triéthylamine formé et évapore le filtrat. On obtient ainsi un résidu huileux jaune que l'on reprend par de l'éther de pétrole. Les cristaux obtenus sont filtrés. On obtient ainsi le (triphénylméthyl-1 pipéridine-2) acétate d'éthyle, qui fond
25 à 95°C.

2) Préparation du (triphénylméthyl-1 pipéridine-2) éthanol.

A 600 ml de tétrahydrofurane anhydre, placés sous atmosphère d'azote, on ajoute lentement, par portions, 15,2 g
30 d'hydruure d'aluminium et de lithium. La suspension agitée est refroidie à 0°C et on y ajoute lentement, en l'espace d'une heure, 82 g de (triphénylméthyl-1 pipéridine-2) acétate d'éthyle. On laisse la température revenir à la température ambiante et on agite le milieu réactionnel pendant deux heures.
35 On refroidit ensuite à 0°C et ajoute successivement 17 ml

d'eau, 12,6 ml d'une solution aqueuse 5N d'hydroxyde de sodium et 59 ml d'eau. Les produits minéraux sont séparés par filtration et lavés avec du chlorure de méthylène bouillant. Le filtrat et les lavages sont rassemblés, séchés sur sulfate de magnésium et évaporés. On obtient ainsi 127,5 g d'un résidu huileux. Ce résidu est fixé sur une colonne de 1200 g de silice et on élue avec un mélange cyclohexane-acétate d'éthyle 80/20. On isole ainsi 36,5 g de (triphénylméthyl-1 pipéridine-2) éthanol, qui fond à 165°C.

- 5 3) Préparation de la (p-tolylsulfonyloxy-2 éthyl)-2 triphénylméthyl-1 pipéridine.

A une solution de 15 g de (triphénylméthyl-1 pipéridine-2) éthanol dans 150 ml de pyridine, refroidie à 0°C, on ajoute d'un coup 15 g de chlorure de p-méthylphénylsulfonyle.

- 15 On laisse deux heures sous agitation à 0°C, puis on coule lentement, sous agitation, le mélange réactionnel dans 1500 ml d'eau. Le précipité obtenu est filtré, lavé à l'eau, séché. On obtient ainsi 17,9 g de (p-tolylsulfonyloxy-2 éthyl)-2 triphénylméthyl-1 pipéridine.

- 20 Spectre R.M.N. du produit obtenu :

protons des noyaux aromatiques : $\delta^p = 7 \text{ à } 7,6 \text{ ppm}$

- CH_2 - O : $\delta^p = 3,6 \text{ ppm}$

- CH_2 - N - : $\delta^p = 2,8 \text{ à } 3,2 \text{ ppm}$

- 25 4) Préparation de la [(pipéridyl-2)-3 propyl-1]-4 phényl-2 quinoléine.

A 40 ml de tétrahydrofurane sec, placés sous atmosphère d'azote, on ajoute 5,4 ml de diisopropylamine. La solution est agitée, refroidie à -60°C et on introduit, en l'espace de 15 minutes, 15 ml d'une solution 2M de butyllithium dans l'hexane. Après stabilisation de la température à -60°C, on introduit une solution de 6,6 g de phényl-2 méthyl-4 quinoléine dans 20 ml de tétrahydrofurane sec. On laisse 20 minutes sous agitation à -60°C, puis on introduit lentement une solution de 10,5 g de (p-tolylsulfonyloxy-2 éthyl)-2 triphényl-

méthyl-1 pipéridine dans 50 ml de tétrahydrofurane sec. On réchauffe jusqu'à la température ambiante et on laisse 3 heures et 30 minutes sous agitation. On ajoute ensuite 50 ml d'eau, évapore sous pression réduite et reprend le résidu
5 par 200 ml d'éther et 50 ml d'eau. La phase étherée est décantée, lavée à l'eau, séchée sur sulfate de magnésium et concentrée.

Le résidu obtenu est repris par 200 ml d'une solution aqueuse N d'acide chlorhydrique. On agite 10 minutes à
10 la température ambiante, puis la phase aqueuse est lavée par deux fois 200 ml d'éther, amenée à pH 10 par addition d'une solution concentrée d'hydroxyde de sodium et extraite par de l'acétate d'éthyle. L'extract à l'acétate d'éthyle est évaporé sous pression réduite.

15 Le résidu obtenu est fixé sur une colonne contenant 400 g de silice et on élue avec un mélange cyclohexane/chloroforme/diéthylamine 70/20/10. On isole ainsi 2,1 g de [(pipéridyl-2)-3 propyl-1]-4 phényl-2 quinoléine sous forme d'une huile. Le monochlorhydrate de ce composé fond à 184°C.

20 EXEMPLE 31 : (phényl-2 quinolyl-4)-1 (pipéridyl-3)-2 éthanol

A une solution, agitée et refroidie à +10°C, de 3 g de chlorhydrate de (phényl-2 quinolyl-4)-1 (pipéridyl-3)-2 éthanone racémique, obtenu comme indiqué à l'exemple 3, dans 50 ml de méthanol on ajoute, par portions, 0,6 g de borohydrure de sodium. On agite une heure à la température ambiante,
25 puis on introduit lentement 50 ml d'eau et 50 ml d'acétate d'éthyle. La phase organique est séparée par décantation. La phase aqueuse est extraite par deux fois 100 ml d'acétate d'éthyle. Les phases organiques sont rassemblées, lavées par
30 30 ml d'eau, séchées sur sulfate de magnésium et évaporées sous pression réduite. On obtient ainsi 2,8 g de (phényl-2 quinolyl-4)-1 (pipéridyl-3)-2 éthanol sous forme d'un mélange des deux diastéréoisomères racémiques (l'analyse du mélange par chromatographie en phase liquide montre que le pourcentage
35 de chaque diastéréoisomère racémique est d'environ 50 %).

Le dichlorhydrate du produit obtenu fond à 230°C (avec décomposition).

Exemple 32 : (pipéridyl-3)-2 [(pyridyl-3)-2 quinolyl-4]-1 éthanone.

On opère comme à l'exemple 9, en partant de 10 g de (pyridyl-3)-2 quinoléine-carboxylate-4 d'éthyle, 8,2 g de N-benzoyl pipéridyl-3 acétate d'éthyle et 18 ml d'une suspension d'hydruure de potassium à 20 % dans l'huile. On obtient 7,6 g de (pipéridyl-3)-2 [(pyridyl-3)-2 quinolyl-4]-1 éthanone.

Exemple 33 : (pipéridyl-3)-2 [(pyridyl-2)-2 quinolyl-4]-1 éthanone

On opère comme à l'exemple 9, en partant de 9,4 g de (pyridyl-2)-2 quinoléine-carboxylate-4 d'éthyle, 7,9 g de N-benzoylpipéridyl-3 acétate d'éthyle et 17,2 ml d'une suspension d'hydruure de potassium à 20 % dans l'huile. On obtient 6,9 g de (pipéridyl-3)-2 [(pyridyl-2)-2 quinolyl-4]-1 éthanone.

Exemple 34 : [(pipéridyl-3)-2 éthyl]-4 (pyridyl-3)-2 quinoléine

On opère comme à l'exemple 13, en partant de 7,6 g de (pipéridyl-3)-2 [(pyridyl-3)-2 quinolyl-4]-1 éthanone, 4,1 ml d'hydrate d'hydrazine à 85 % et 3,9 g d'hydroxyde de potassium. On obtient 6,8 g de [(pipéridyl-3)-2 éthyl]-4 (pyridyl-3)-2 quinoléine, que l'on transforme au sein de l'isopropanol en son monochlorhydrate.

Ce dernier présente, après recristallisation dans l'éthanol, un point de fusion de 165°C.

Exemple 35 : [(pipéridyl-3)-2 éthyl]-4 (pyridyl-2)-2 quinoléine

On procède comme à l'exemple 13, en partant de 6 g de (pipéridyl-3)-2 [(pyridyl-2)-2 quinolyl-4]-1 éthanone, 3,2 g d'hydrate d'hydrazine à 85 % et 4,48 g d'hydroxyde de potassium. On obtient 5,5 g de [(pipéridyl-3)-2 éthyl]-4 (pyridyl-2)-2 quinoléine que l'on transforme au sein de l'isopropanol en son monochlorhydrate, qui fond, après recristallisation dans l'éthanol, à 217°C.

Exemple 36 : Phényl-2 [(pipéridyl-3)-2 éthyl]-4 quinoléine, énantiomères dextrogyre et lévogyre

1) préparation des $\left\{[(\alpha\text{-méthoxy } \alpha\text{-trifluorométhyl phényl-acétyl})\text{-1 pipéridyl-3}]\text{-2 éthyl}\right\}\text{-4 phényl-2 quinoléine diastéréoisomères}$

5 A une solution agitée de 12,8 g de phényl-2 [(pipéridyl-3)-2 éthyl]-4 quinoléine (obtenue comme indiqué à l'exemple 13) dans 20 ml de tétrachlorure de carbone, on ajoute 25,5 ml de pyridine anhydre, puis on introduit, en 5 minutes, une solution de 23 g de chlorure de l'acide (-) α -méthoxy α -trifluorométhyl phénylacétique dans 20 ml de tétrachlorure de carbone. On agite à température ambiante pendant 1 heure. Après évaporation sous pression réduite, on reprend le résidu par 200 ml de chlorure de méthylène et 100 ml d'eau.

10 La phase organique est séparée par décantation, lavée par 2 fois 100 ml d'une solution diluée de carbonate de potassium et séchée sur sulfate de magnésium. On obtient, après concentration sous pression réduite, 21 g d'un mélange de $\{[(\alpha\text{-méthoxy}\alpha\text{-trifluorométhyl phénylacétyl})\text{-1 pipéridyl-3}]\text{-2 éthyl}\}\text{-4 phényl-2 quinoléine diastéréoisomères}$.

15 Ce mélange est fixé sur une colonne de silice de 500 g et élué sous pression avec un mélange cyclohexane / éther isopropylique / éther éthylique 50/30/20.

On obtient ainsi dans l'ordre d'éluion 8,2 g de diastéréoisomère A et 6,2 g de diastéréoisomère B purs.

20 Le chlorure de l'acide (-) α -méthoxy α -trifluorométhyl phénylacétique peut être préparé comme indiqué par Dale JA, Dull DL et Mosher HS, J. Org. Chem., 34, (9), 2543-48, (1969).

2) préparation de la phényl-2 [(pipéridyl-3)-2 éthyl]-4 quinoléine énantiomère lévogyre)

25 A une solution agitée de 7,5 g du diastéréoisomère A décrit ci-dessus dans 75 ml de cellosolve, on ajoute 38 ml d'une solution aqueuse 10N d'hydroxyde de sodium, puis 22,5 g d'hydroxyde de sodium en pastilles. On chauffe 20 heures au reflux. Après refroidissement, le mélange réactionnel est dilué par 750 ml d'eau, et extrait par 3 fois 200 ml d'éther. La phase organique est lavée à l'eau, puis extraite par 4 fois 30 80 ml d'une solution aqueuse N d'acide acétique. La phase aqueuse est amenée à pH =10 par addition d'une solution concentrée d'hydroxyde de sodium et extraite par 2 fois 100 ml d'acétate d'éthyle. La phase organique est lavée à l'eau, séchée sur sulfate de magnésium et évaporée sous pression réduite. On obtient ainsi 3,5 g de phényl-2 [(pipéridyl 35 -3)-2 éthyl]-4 quinoléine lévogyre, que l'on transforme au sein de

l'acétone en son monochlorhydrate qui fond à 197°C.

Pouvoir rotatoire du monochlorhydrate (mesuré sur une solution à 2 % dans HCl N) : $[\alpha]_D^{24} = -4 \pm 1,6^\circ$

- 5 3) préparation de la phényl-2 [(pipéridyl-3)-2 éthyl]-4 quinoléine (énantiomère dextrogyre).

On procède comme pour la préparation de l'énantiomère lévo-

gyre, en partant de 5,7 g de diastéréoisomère B, 57 ml de cellosolve, 29 ml d'une solution aqueuse 10N d'hydroxyde de sodium, et 17,1 g d'hydroxyde de sodium en pastilles.

- 10 On obtient ainsi 2,5 g de phényl-2 [(pipéridyl-3)-2 éthyl]-4 quinoléine dextrogyre, que l'on transforme au sein de l'acétone en son monochlorhydrate qui fond à 197°C et dont le pouvoir rotatoire (mesuré sur une solution à 1,8 % dans HCl N) est : $[\alpha]_D^{24} = 3,8 \pm 1,8^\circ$

15 PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

1. AFFINITE POUR LES SITES RECEPTEURS CEREBRAUX DES BENZODIAZEPINES

Cette affinité est mesurée par l'aptitude des produits à déplacer le Diazépam tritié (^3H Diazépam) de son site de liaison et est exprimée par une valeur K_i , en micromoles, qui est calculée par la formule :

20
$$K_i = \frac{IC_{50}}{1 + \frac{C}{K_D}}$$

dans laquelle C représente la concentration ^{de} ^3H Diazépam, K_D une constante d'affinité égale à 2,74 μM et IC_{50} la concentration nécessaire pour obtenir une inhibition de 50 % de la liaison du ^3H Diazépam.

- 25 Les produits ont été testés en employant la méthode de MOHLER et Coll., Life Sciences, 20, 2101 (1977) et les résultats obtenus sont rassemblés dans le tableau suivant :

Produits	K_i (μM)	Produits	K_i (μM)
Exemple 1	2	Exemple 22	0,6
Exemple 4	0,8	Exemple 23	0,9
Exemple 11	5,5	Exemple 24	3
Exemple 13	0,1	Exemple 29	0,7
Exemple 14	1	Exemple 30	2,7
Exemple 20	1,6		

2 - ACTIVITE ANTIARYTHMIQUE

L'activité antiarythmique des composés de la présente invention a été démontrée à l'aide du test à l'aconitine chez le rat.

- 5 Le principe de la technique repose sur le temps d'induction des arythmies ventriculaires provoquées par l'aconitine en perfusion lente chez le rat. Une substance antiarythmique retarde l'apparition des arythmies et le délai est proportionnel à l'activité de la molécule.
- 10 On utilise des groupes de 5 rats mâles. Une anesthésie individuelle est réalisée (uréthane 10 % : 1 g/kg/ip) pour permettre une cathétérisation de la veine du pénis. L'électrocardiogramme est enregistré. Au temps $T = 0$ la substance étudiée est injectée sous forme d'une solution
- 15 aqueuse, à raison de 2,5 ml de solution par kg en 30 secondes. Au temps $T = 90$ secondes, soit 1 minute après la fin de l'injection, l'aconitine est perfusée à raison de 20 μ g par minute, jusqu'à l'apparition d'extra systoles supra-ventriculaires. Le temps de perfusion de l'aconitine est noté.
- 20 On exprime les résultats par une DE_{50} , dose de produit en mg/kg qui, par rapport aux animaux témoins, augmente de 50 % le temps de perfusion de l'aconitine.

Les résultats obtenus sont rassemblés dans le tableau suivant :

25

Produits	DE_{50} mg/kg (i.v.)
Exemple 3	2,8
Exemple 11	7,8
Exemple 14	2,2

PROPRIETES TOXICOLOGIQUES

Les toxicités aiguës des composés selon l'invention ont été déterminées chez la souris mâle CD₁ (Charles RIVER) par voie orale. Les DL₅₀ ont été calculés, après 3 jours d'observation, par la méthode cumulative de J.J. REED et H. MUENCH. (Amer. J. Hyg. 1938, 27, 493).

Les composés selon l'invention se comportent comme des substances relativement peu toxiques chez la souris, puisque les DL₅₀ des composés se situent entre 200 et 1 000 mg/kg.

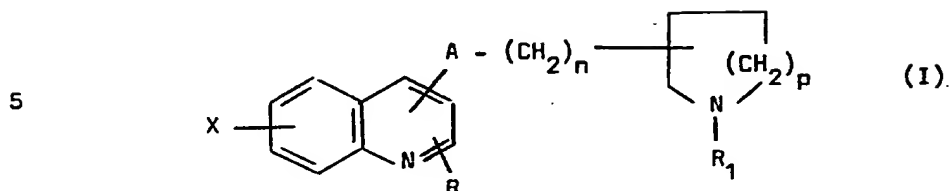
UTILISATION THERAPEUTIQUE

Les composés de l'invention et leurs sels pharmaceutiquement acceptables peuvent être utilisés en thérapeutique humaine, sous forme de comprimés, capsules, gélules, suppositoires, solutions ingérables ou injectables, etc... comme antiarythmiques, hypnotiques, anticonvulsivants et pour le traitement des états d'anxiété et de divers états psychonévrotiques.

La posologie dépend des effets recherchés et de la voie d'administration utilisée. Par exemple, par voie orale, elle peut être comprise entre 5 et 250 mg de substance active par jour, avec des doses unitaires allant de 1 à 50 mg.

Revendications de brevet

1. Composés de formule générale :



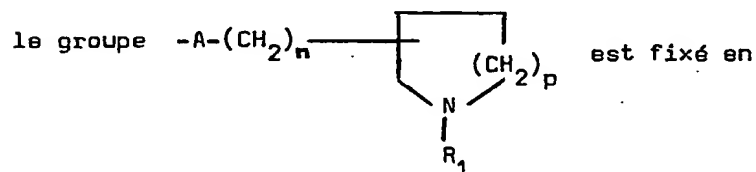
10 dans laquelle R est fixé en position 2 ou 4 sur le cycle de la quinoléine et représente un atome d'hydrogène, un groupe alkyle ayant 1 à 4 atomes de carbone, un groupe phényle, pyridyle ou thiényl, ou un groupe phényle substitué par un ou deux substituants pris parmi les atomes d'halogène, les groupes alkyle, alcoxy et alkylthio ayant 1 à 4 atomes de carbone et le groupe trifluorométhyle,

15 X est fixé en position 5, 6, 7 ou 8 sur le cycle de la quinoléine et représente un atome d'hydrogène ou d'halogène, un groupe alkyle, alcoxy ou alkylthio ayant 1 à 4 atomes de carbone ou un groupe trifluorométhyle,

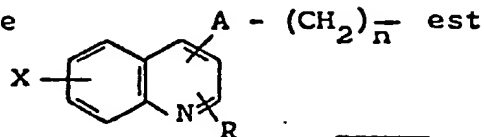
20 R_1 représente un atome d'hydrogène, un groupe alkyle comportant 1 à 4 atomes de carbone, un groupe alcényle comportant 3 ou 4 atomes de carbone ou un groupe arylalkyle dont la partie alkyle comporte 1 à 3 atomes de carbone,

A représente un groupe CO, CHOH ou CH_2 ,

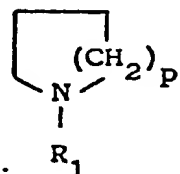
25 n est un nombre entier égal à 1 ou 2, p est un nombre entier égal à 1 ou 2,



position 4 ou 2 sur le cycle de la quinoléine, et peut aussi être fixé en position 3 sur ce même cycle lorsque R est un atome d'hydrogène, et le groupe



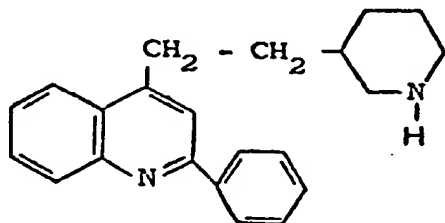
fixé en position 2 ou 3 sur l'hétérocycle azoté



10 leurs diastéréoisomères, racémiques et énantiomères, et leurs sels d'addition avec les acides minéraux ou organiques.

2. Composés selon la revendication 1 dans lesquels X est un atome d'hydrogène, R est un groupe phényle et n est égal à 1.

15 3. Composé selon la revendication 2 de formule :

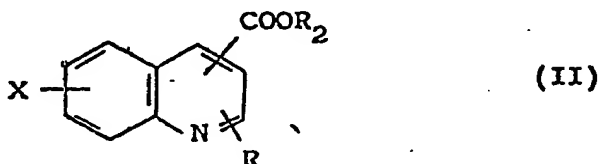


et ses sels d'addition avec les acides minéraux ou organiques.

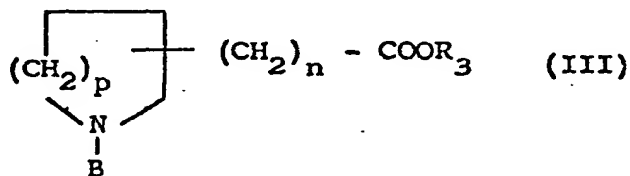
4. Procédé de préparation des composés selon la
20 revendication 1 pour lesquels A est un groupe CH_2 , caracté-
risé en ce que l'on réduit les composés selon la revendication
1 correspondants pour lesquels A est un groupe CO.

5. Procédé de préparation des composés selon la reven-
dication 1 pour lesquels A est un groupe CHOH , caractérisé
25 en ce que l'on réduit par un hydrure les composés selon la
revendication 1 correspondants pour lesquels A est un groupe
CO.

6. Procédé de préparation des composés selon la revendication 1 pour lesquels A représente le groupe CO et R₁ l'atome d'hydrogène, caractérisé en ce que l'on condense un ester d'acide quinoléinecarboxylique de formule :



dans laquelle X et R ont les mêmes significations que dans la formule (I) de la revendication 1 et R₂ désigne un groupe alkyle de bas poids moléculaire, avec un ester de formule :



dans laquelle n et p ont la même signification que dans la formule (I) de la revendication 1, R₃ désigne un groupe alkyle de bas poids moléculaire et B un groupe protecteur de la fonction amine et hydrolyse le produit de condensation ainsi obtenu.

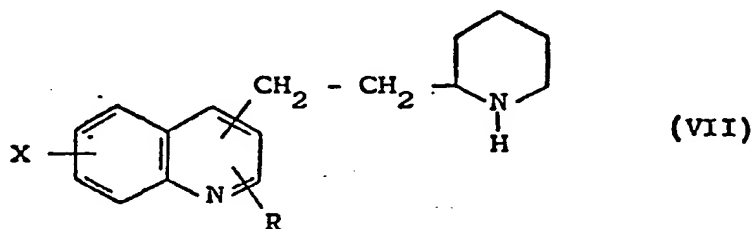
7. Procédé de préparation des composés selon la revendication 1 pour lesquels R₁ est un groupe alkyle, alcényle ou arylalkyle, caractérisé en ce que l'on fait réagir les composés selon la revendication 1 correspondants pour lesquels R₁ est un atome d'hydrogène avec un agent alkylant.

8. Procédé de préparation des composés selon la revendication 1 pour lesquels R₁ est le groupe méthyle et A le groupe CH₂, caractérisé en ce que l'on fait réagir les composés selon la revendication 1 correspondants pour lesquels R₁ est un atome d'hydrogène avec le formol au sein de l'acide formique.

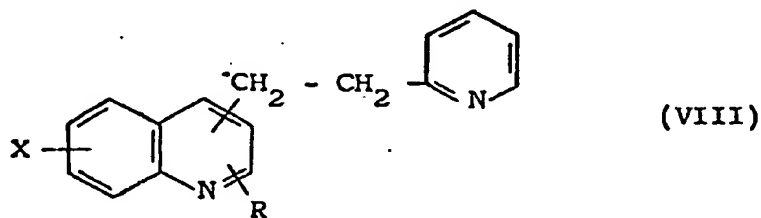
9. Procédé pour la préparation des composés selon la revendication 1 pour lesquels A est le groupe CH_2 et R_1 un groupe alkyle ayant 2 à 4 atomes de carbone ou arylalkyle, caractérisé en ce que l'on fait réagir les composés selon
- 5 la revendication 1 correspondants pour lesquels A est le groupe CH_2 et R_1 l'atome d'hydrogène avec un chlorure d'acide de formule $\text{Z} - \text{C}(=\text{O}) - \text{Cl}$, dans laquelle Z est un groupe alkyle ayant 1 à 3 atomes de carbone, un groupe aryle ou un groupe
- 10 arylalkyle dont la partie alkyle a un ou deux atomes de carbone, et réduit ensuite au moyen d'un hydrure le composé ainsi obtenu.

10. Procédé de préparation des composés selon la revendication 1 répondant à la formule :

15

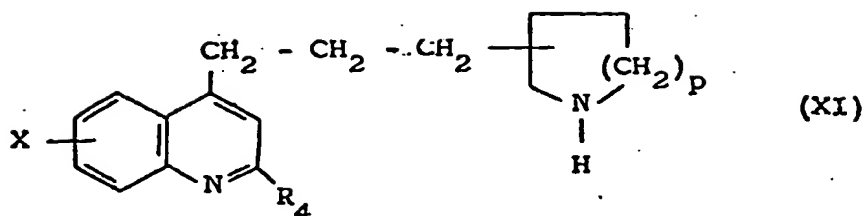


- caractérisé en ce que l'on hydrogène catalytiquement les
- 20 dérivés pyridiniques de formule :



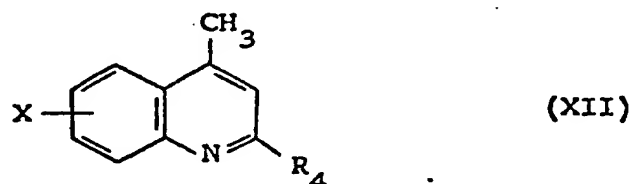
- dans laquelle X et R ont la même signification que dans la
- 25 formule (I) de la revendication 1.

11. Procédé de préparation des composés selon la revendication 1 répondant à la formule :

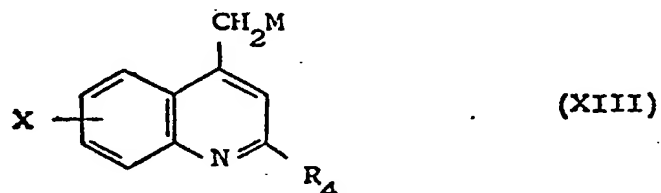


10 dans laquelle X et p ont la même signification que dans la formule (I) de la revendication 1, et R₄ désigne un atome d'hydrogène, un groupe phényle ou un groupe phényle substitué par un ou deux substituants pris parmi les atomes d'halogène, les groupes alkyle, alcoxy et alkylthio ayant 1 à 4

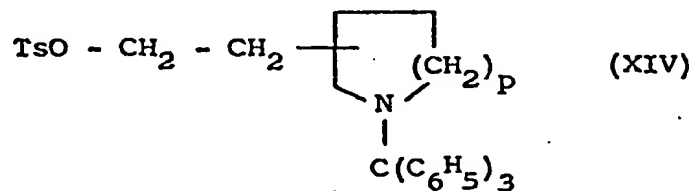
15 atome de carbone et CF₃, caractérisé en ce que l'on fait réagir un dérivé métallique de formule R''M, dans laquelle M désigne un métal alcalin et R'' un atome d'hydrogène, un groupe NH₂, un groupe amino disubstitué ou un groupe alkyle ou aryle, avec un dérivé de la quinoléine de formule :



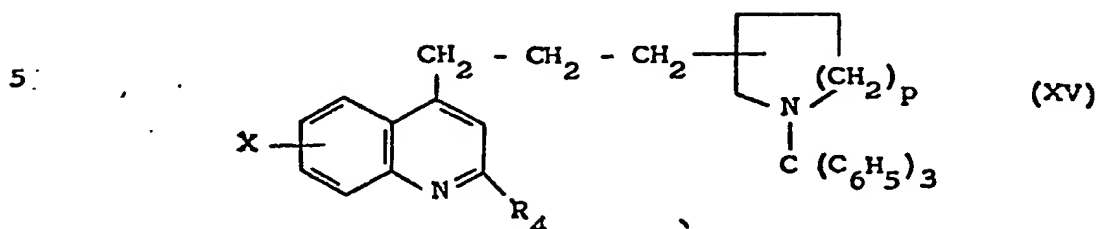
dans laquelle X et R₄ ont la même signification que dans la formule (XI), fait réagir le composé de formule :



ainsi obtenu avec un composé de formule :



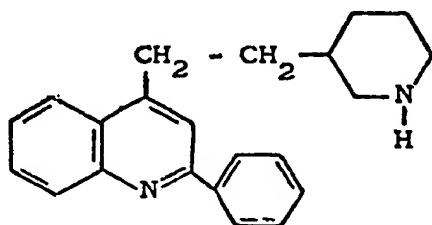
dans laquelle p a la même signification que dans la formule (XI) et Ts désigne le groupe tosylo, et soumet le composé de formule :



10 ainsi obtenu à l'action d'un acide.

12. Médicament, particulièrement utile comme antiarythmique, hypnotique, anticonvulsivant et pour le traitement des états d'anxiété et de divers états psychonévrotiques, caractérisé en ce qu'il contient, en tant que principe actif, un
15 composé répondant à la formule (I) de la revendication 1 ou un sel d'un tel composé avec un acide pharmaceutiquement acceptable.

13. Médicament selon la revendication 12, caractérisé en ce qu'il contient, comme principe actif, le composé de
20 formule :



25 ou un sel de ce composé avec un acide pharmaceutiquement acceptable.



Office européen
des brevets

RAPPORT DE RECHERCHE EUROPEENNE

0042781

Numéro de la demande
EP 81 40 0934

DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS			CLASSEMENT DE LA DEMANDE (Int. Cl.)
Catégorie	Citation du document avec indication, en cas de besoin, des parties pertinentes	Revendication concernée	
	<u>US - A - 2 492 487</u> (USA) * en entier * ---	1, 12	C 07 D 401/06 401/14 409/14
	<u>FR - A - 2 381 044</u> (HOFFMANN-LA ROCHE) * revendication 1; page 4, lignes 16-22 * ---	1, 12	A 61 K 31/47// C 07 D 211/22 211/34 207/16
	<u>FR - A - 2 354 771</u> (MAR-PHA) * revendication * ---	1, 12	DOMAINES TECHNIQUES RECHERCHES (Int. Cl.)
	<u>FR - A - 2 206 944</u> (SOGERAS) * revendications 1 et 4 * -----	1, 12	C 07 D 401/06 401/14 A 61 K 31/47
			CATEGORIE DES DOCUMENTS CITES
			X: particulièrement pertinent A: arrière-plan technologique O: divulgation non-écrite P: document intercalaire T: théorie ou principe à la base de l'invention E: demande faisant interférence D: document cité dans la demande L: document cité pour d'autres raisons
			&: membre de la même famille, document correspondant
<input checked="" type="checkbox"/> Le présent rapport de recherche a été établi pour toutes les revendications			
Lieu de la recherche La Haye		Date d'achèvement de la recherche 16-09-1981	Examineur ALFARO

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☐ **BLACK BORDERS**
- ☐ **IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES**
- ☐ **FADED TEXT OR DRAWING**
- ☐ **BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING**
- ☐ **SKEWED/SLANTED IMAGES**
- ☐ **COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS**
- ☐ **GRAY SCALE DOCUMENTS**
- ☐ **LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT**
- ☐ **REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY**
- ☐ **OTHER:** _____

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.